



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 147**

51 Int. Cl.:

A61K 31/451 (2006.01) **C07D 211/26** (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) **C07D 405/10** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) **C07D 471/10** (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) **A61P 3/04** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02731318 .8**

96 Fecha de presentación : **10.04.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1377293**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2004**

54

Título: **Piperidinas de arilo y biarilo usadas como antagonistas de MCH.**

30

Prioridad: **12.04.2001 US 283523 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2010

73

Titular/es: **PHARMACOPEIA, L.L.C.**
c/o Ligand Pharmaceuticals, Inc.
10275 Science Center Drive
San Diego, California 92121, US

72

Inventor/es: **Hobbs, Douglas, W.;**
Guo, Tao;
Hunter, Rachael, C.;
Gu, Huizhong;
Babu, Suresh, D. y
Shao, Yuefei

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 340 147 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

Piperidinas de arilo y biarilo usadas como antagonistas de MCH.

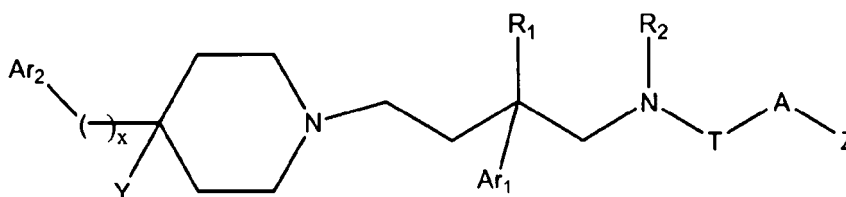
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a antagonistas de la hormona concentradora de melanina (MCH) que pueden usarse en el tratamiento de la obesidad, diabetes y trastornos relacionados. Generalmente, en este documento se describen nuevos compuestos que tienen actividad moduladora del receptor de MCH, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de dichos moduladores, métodos para preparar dichos moduladores y métodos de uso de dichos moduladores para tratar la obesidad, diabetes y trastornos relacionados. Específicamente, en este documento se describen algunos compuestos de piperidina de arilo y biarilo. Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional, N° de Serie 60/283.523 presentada el 12 de abril de 2001, y la descripción está relacionada con la solicitud de patente provisional en trámite, N° de Serie 60/277.534, presentada el 21 de marzo de 2001.

15 **Antecedentes de la invención**

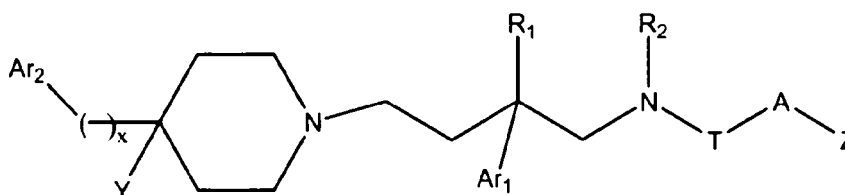
MCH, un péptido cíclico de 19 aminoácidos, se identificó por primera vez hace una década en el pez teleosteo en el que se presenta para regular el cambio de color. Más recientemente, la MCH que se sintetiza principalmente en el hipotálamo lateral, un centro cerebral regulador de la conducta alimentaria, ha sido objeto de investigación por su posible función como un regulador de la conducta alimentaria en mamíferos. Se sabe que la administración central de MCH estimula el consumo de alimento y promueve las reservas de grasa en roedores. También se sabe que los ratones que sobre-expresan MCH son obesos. Como indican Shimada *et al.*, en Nature, Vol. 396 (17 diciembre, 1998), págs. 670-673, los ratones deficientes en MCH han reducido su peso corporal y son más delgados debido a la hipofagia (ingesta reducida). En vista de estos hallazgos, los autores han sugerido que los antagonistas de la acción de MCH pueden ser eficaces para el tratamiento de la obesidad. La Patente de Estados Unidos N° 5.908.830 describe una terapia de combinación para el tratamiento de la diabetes o la obesidad que implica la administración de un agente que aumenta la velocidad metabólica y un agente modificador de la conducta alimentaria, siendo un ejemplo del último un antagonista de MCH. La Patente de Estados Unidos N° 6.043.246 describe derivados de urea que son útiles como antagonistas de los receptores Y de neuropéptidos y como agentes para el tratamiento de, entre otros, enfermedades del sistema metabólico incluyendo la obesidad y la diabetes. La solicitud de patente PCT publicada WO 00/27845 describe una clase de compuestos, caracterizados dentro de la misma como espiro-indolinas, que son antagonistas selectivos de Y Y5 de neuropéptidos y útiles para el tratamiento de la obesidad y las complicaciones asociadas con la misma. Comúnmente cedida, la solicitud de patente provisional pendiente junto con la presente con N° de Serie 60/232.255, presentada el 14 de septiembre de 2000, describe y reivindica antagonistas de Y Y5 de neuropéptidos de urea sustituidos con arilo y su uso en el tratamiento de la obesidad, la hiperfagia (ingesta aumentada) y la diabetes.

El documento GB 2304714-A (Cesionario: Sanofi) describe derivados de piperidina de la fórmula:



50 en la que los diversos restos son como se definen.

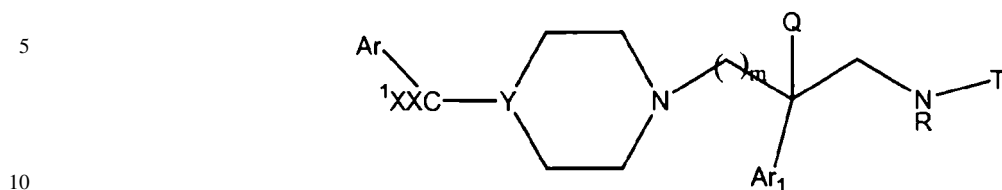
El documento FR 2717802-A1 describe piperidinas de la fórmula:



65 en la que los diversos restos son como se definen.

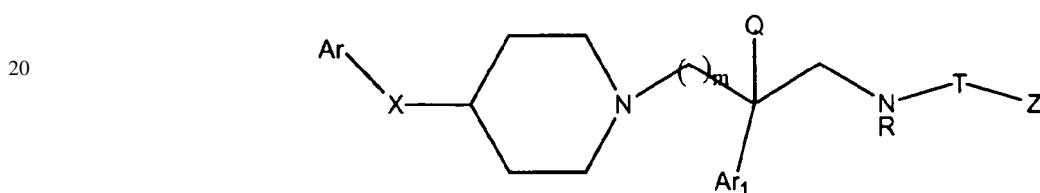
ES 2 340 147 T3

El documento EP 428434-A describe piperidinas y piperazinas de la fórmula:



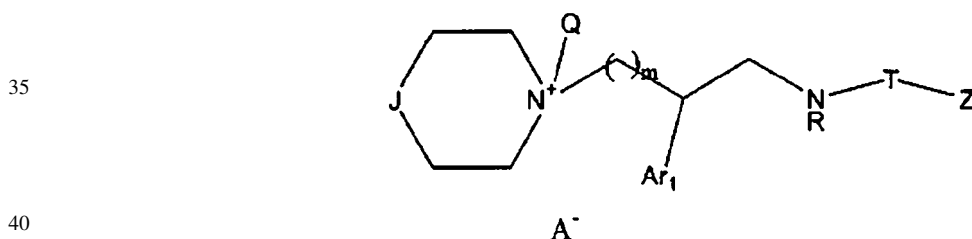
en la que los diversos restos son como se definen.

15 El documento EP 515240-A1 describe compuestos de la fórmula:



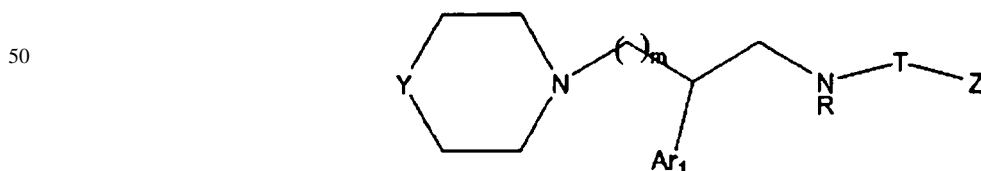
en la que los diversos restos son como se definen.

30 El documento EP 559538-A1 describe compuestos de la fórmula:



en la que los diversos restos son como se definen.

45 El documento EP 474561-A1 describe compuestos de la fórmula:



en la que los diversos restos son como se definen.

60 La solicitud de patente pendiente junto con la presente, N° de Serie 60/277.534, presentada el 21 de marzo de 2009, describe algunos nuevos compuestos de arilo y biarilo con actividad moduladora de MCH.

El documento WO 00/25786 describe inhibidores del canal heterocíclico de potasio útiles para tratar trastornos autoinmunes, arritmias cardíacas y similares.

65 Existe la necesidad de nuevos compuestos, formulaciones, tratamientos y terapias para la modulación del receptor de MCH, la diabetes y trastornos relacionados. Por lo tanto, es un objeto de la presente descripción y de esta invención proporcionar compuestos útiles en el tratamiento o prevención o mejora de dichos trastornos.

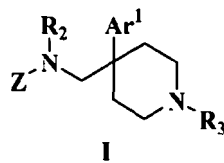
ES 2 340 147 T3

Un objeto adicional de la presente descripción es proporcionar métodos para la modulación del receptor de receptor de MCH usando los compuestos y composiciones farmacéuticas que se proporcionan en este documento.

Otro objeto de la presente descripción es proporcionar métodos de modulación de los receptores de MCH usando los compuestos que se proporcionan en este documento.

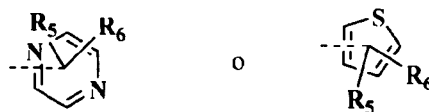
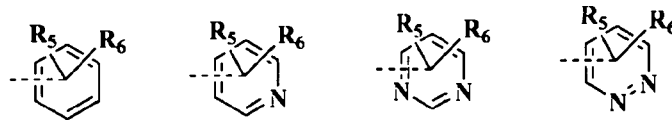
Sumario de la invención

En muchos de estos aspectos, la presente descripción proporciona una nueva clase de compuestos de piperidina como antagonistas del receptor de MCH, métodos de preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de dichos compuestos, métodos de preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos y métodos de tratamiento, prevención o mejora de uno o más trastornos asociados con el receptor de MCH. En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y un profármaco de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o de dicho profármaco, teniendo dicho compuesto la estructura general que se muestra en la Fórmula I:



en la que:

Ar¹ se selecciona entre los siguientes restos:



Z es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en R₄CO-; R₄SO₂-; R₄N(R^{2'})CO-; R^{4'}-; y R^{4'}-O-C(O)-;

R₂ es H; alquilo; o alquilo (sustituido con cicloalquilo);

R^{2'} es H o alquilo;

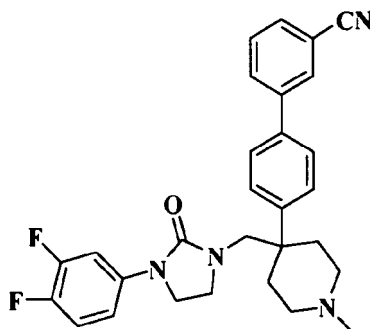
R₃ es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en H; alquilo; cicloalquilo; alquilo (sustituido con cicloalquilo); alquilo (sustituido con alcoxi); alquilo (sustituido con CF₃); arilalquilo; alquilarilo; tetrahydrofuranoilo; tetrahidropiranoilo; R₈SO₂-; y



ES 2 340 147 T3

- n es un número del 1 al 5;
- R₄ es fenilo (sustituido con R₇) o fenilalquilo (sustituido en el fenilo con R₇);
- 5 R^{4'} es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en H; alquilo; cicloalquilo; alquilo (sustituido con cicloalquilo); alquilo (sustituido con alcoxi); alquilo (sustituido con CF₃); arilalquilo; alquilarilo; tetrahidrofuranoilo; y tetrahidropiraniilo;
- 10 R₅ los números 1-4 que pueden ser el mismo o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en R₇; fenilo (sustituido con R₇); piridilo (sustituido con R₇); tiofenilo (sustituido con R₇); pirimidinilo (sustituido con R₇); piridazinilo (sustituido con R₇); y pirazinilo (sustituido con R₇) así como los N-óxidos de piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo que se han indicado anteriormente;
- 15 R₆ los números 1-4 que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; halógeno; alquilo; OH; alcoxi; NH₂; NH-alquilo; N(alquilo)₂; CN; CF₃; NO₂; y CF₃O;
- 20 R₇ los números 1-3 que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; halógeno; alquilo; OH; alcoxi; NH₂; NH-alquilo; N(alquilo)₂; CN; CF₃; NO₂; CF₃O; -NH-C(O)-alquilo; -CH(O); -metilendioxi; -CH₂OH; benzofuran-2-ilo; -O(alquilo); -C(O)alquilo; e indolilo; y
- 25 R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo; arilalquilo; alquilarilo; arilo; -NH(alquilo); y -N(alquilo)₂.

También se incluye en esta descripción un compuesto de Fórmula I en el que R₂ y Z (o parte de Z) están unidos para formar un anillo cíclico tal como, por ejemplo, el compuesto:



En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y un profármaco de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o de dicho profármaco, teniendo dicho compuesto la estructura general que se muestra Fórmula II:



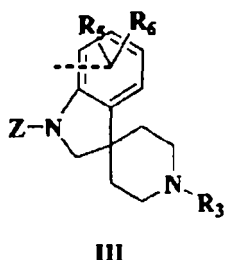
II

en la que Ar¹ y R₂-R₈ son como se han definido anteriormente.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y un profármaco de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente

ES 2 340 147 T3

aceptables de dicho compuesto o de dicho profármaco, teniendo dicho compuesto la estructura general que se muestra en la Fórmula III:



en la que R_3 , R_5 , R_6 y Z son como se han definido anteriormente.

Los restos de anillos en los compuestos de esta descripción pueden llevar opcionalmente sustituyentes o sustituyentes adicionales en el anillo. Dichos sustituyentes pueden ser, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, alquilariloxi, hidroxilo, carboxi, carboalcoxi, ciano, trifluoroalquilo, nitro y similares.

También se incluyen en esta descripción tautómeros, rotámeros, enantiómeros y otros isómeros ópticos de compuestos de Fórmula I, Fórmula II y Fórmula III en las que son aplicables, sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como un profármaco de dichos compuestos, y sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables de dicho profármaco.

Algunos de los compuestos de las fórmulas I y II son nuevos y forman un aspecto de la invención. Se definen compuestos de la invención en las reivindicaciones adjuntas.

Es un elemento más de esta descripción composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III (o su sal, solvato o isómeros) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente.

Esta descripción también proporciona métodos para preparar compuestos de Fórmula I, Fórmula II y Fórmula III, así como métodos para tratar enfermedades tales como, por ejemplo, obesidad y trastornos relacionados. Los métodos para el tratamiento comprenden administrar a un paciente que padece dicha enfermedad o enfermedades cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, o de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III. El término "cantidades terapéuticamente eficaces" se refiere a cantidades del compuesto que son eficaces para cumplir la función del compuesto como modulador de MCH.

Además, se describe el uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o de Fórmula III para la preparación de un medicamento para tratar la obesidad y trastornos relacionados.

Una parte de la presente descripción proporciona los compuestos, composiciones farmacéuticas y usos de la presente invención. Estos aspectos de la invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En un aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, como inhibidores del receptor de MCH. Anteriormente, se han dado diversas definiciones para los restos en las Formulas I, II y III.

Las definiciones preferidas para los compuestos que pertenecen a la Fórmula I se representan a continuación:

Para Ar^1 : fenilo (sustituido con R_5) y piridilo (sustituido con R_5), siendo el resto más preferido fenilo (sustituido con R_5 en la posición 4 con respecto a la unión de Ar^1 a la posición bencílica que se muestra en la Fórmula I).

Para Z : $R_4N(R^{2'})CO-$, con las definiciones que se han indicado anteriormente.

Para R_2 y $R^{2'}$: H

Para R_3 : alquilo, cicloalquilo, tetrahidrofuranoilo o tetrahidropiraniilo.

ES 2 340 147 T3

Para R₄: fenilo (sustituido con R₇).

Para R₅: fenilo (sustituido con R₇) o piridilo (sustituido con R₇).

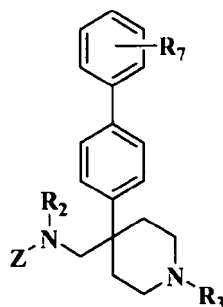
5 Se prefiere especialmente para R₅ fenilo sustituido con R₇ en su posición 3, así como, por ejemplo, 3-cianofenilo, 3-clorofenilo y 3-piridilo.

Para R₇: halógeno, CN; CF₃; NO₂; y metilendioxido.

10

Una estructura preferida que pertenece a la Fórmula I se representa a continuación:

15



25

en la que los diversos restos preferidos son como se han definido anteriormente.

30 A menos que se indique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos que se usan en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Por lo tanto, por ejemplo, el término alquilo (incluyendo las porciones alquilo de alcoxi) se refiere a un grupo monovalente obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada por la retirada de un átomo sencillo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6;

35 arilo - representa un grupo carbocíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y que tiene al menos un anillo benzenoide, entendiéndose todos los átomos de carbono aromáticos sustituibles disponibles del grupo carbocíclico como posibles puntos de unión. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo e indanilo, y especialmente fenilo y fenilo sustituido;

40 aralquilo - representa un resto que contiene un grupo arilo unido por un alquilo inferior;

alquilarilo - representa un resto que contiene un alquilo inferior unido por un grupo arilo;

45 cicloalquilo - representa un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 5 ó 6, opcionalmente sustituidos.

Heterocíclico - representa, además de los grupos heteroarilo que se definen a continuación, grupos orgánicos cíclicos saturados e insaturados que tienen al menos un átomo de O, S y/o N interrumpiendo una estructura de anillo carbocíclica que consiste en uno o dos anillos condensados, donde cada anillo tiene 5, 6 o 7 miembros y puede o no tener dobles enlaces que carecen de electrones pi deslocalizados, cuya estructura de anillo tiene de 2 a 8, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2- o 3-piperidinilo, 2- o 3-piperazinilo, 2- o 3-morfolinilo, o 2- o 3-tiomorfolinilo;

halógeno - representa flúor, cloro, bromo y yodo;

55 heteroarilo - representa un grupo orgánico cíclico que tiene al menos un átomo de O, S y/o N interrumpiendo una estructura de anillo carbocíclica y que tiene un número suficiente de electrones pi deslocalizados para proporcionar carácter aromático, teniendo el grupo heterocíclico aromático de 2 a 14, preferiblemente 4 ó 5 átomos de carbono, por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 2- o 4-imidazolilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, o 3- o 4-piridazinilo, etc.

60 Como se usa en la presente memoria, "profármaco" significa compuestos que son precursores de fármacos que, tras la administración a un paciente, liberan el fármaco *in vivo* mediante algún proceso químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco que llevado a pH fisiológico o a través de la acción enzimática se convierte en la forma farmacéutica deseada).

Los compuestos representativos de esta descripción que muestran una excelente actividad moduladora del receptor de MCH se indican en la Tabla I junto con su actividad (intervalos de valores de K_i en nanomolar, nM).

ES 2 340 147 T3

Dependiendo de la estructura, los compuestos de esta descripción, incluyendo los compuestos de la invención, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos o inorgánicos, o bases orgánicas o inorgánicas. Son ejemplos de ácidos adecuados para dicha formación de sales clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos por los expertos en la materia. Para la formación de sales con bases, las bases adecuadas son, por ejemplo, NaOH, KOH, NH₄OH, hidróxido de tetraalquilamonio y similares.

En otro aspecto, esta descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos arilo o biarilo descritos anteriormente de esta descripción como un ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas generalmente comprenden de manera adicional un diluyente transportador, excipiente o transportador farmacéuticamente aceptable (en su conjunto denominados en este documento como materiales transportadores). Debido a su actividad inhibidora de la MCH, dichas composiciones farmacéuticas poseen utilidad en el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos arilo o biarilo de esta descripción como un ingrediente activo. En las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente descripción, los ingredientes activos típicamente se administrarán mezclados con materiales transportadores adecuados seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración deseada, es decir, comprimidos orales, cápsulas (con carga sólida, carga semisólida o carga líquida), polvos para la constitución geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares y de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimidos o cápsulas el componente farmacológico activo puede combinarse con cualquier transportador inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Además, cuando se desee o se necesite, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los polvos y los comprimidos pueden estar compuestos por aproximadamente del 5 a aproximadamente el 95 por ciento de la composición de la invención. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Para usar en estas formas de dosificación pueden mencionarse entre los lubricantes el ácido bórico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma de guar y similares. Cuando sea apropiado también pueden usarse edulcorantes, agentes saboríferos y conservantes. Algunos de los términos indicados anteriormente, concretamente disgregantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares, se describen con más detalle a continuación.

Adicionalmente, las composiciones de la presente descripción, incluyendo las de la presente invención, pueden formularse en forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación de velocidad controlada de uno cualquiera o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad inhibidora de la MCH y similar. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos estratificados que contienen estratos de diversas velocidades de disgregación o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformados en forma de comprimidos o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo puede mencionarse soluciones de agua o de agua con polipropilenglicol para inyecciones parenterales o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo nitrógeno.

Para la preparación de supositorios, en primer lugar se funde una cera de baja fusión tal como una mezcla de ácido glicéridos grasos tal como manteca de cacao y el ingrediente activo se dispersa homogéneamente en su interior agitando o mezclando de manera similar. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente, se dejan enfriar y de esta manera se solidifican.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretenden convertir, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida tanto para la administración oral como parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones,

Los compuestos de esta descripción también pueden suministrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdermales pueden estar en forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de la matriz o de tipo depósito de la manera convencional en la técnica para este propósito.

Los compuestos así como las formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos también pueden suministrarse por vía subcutánea.

Preferiblemente el compuesto se administra por vía oral.

ES 2 340 147 T3

Preferiblemente, la preparación farmacéutica es en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias dimensionadas adecuadamente conteniendo las cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado.

5 La cantidad de la composición activa de esta descripción en una dosis de preparación unitaria generalmente puede variarse o ajustarse de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 950 miligramos, más preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 500 miligramos y típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la solicitud particular. La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de la edad, sexo, peso y gravedad de la
10 afección del paciente que se está tratando. Los expertos en la materia conocen bien dichas técnicas.

Generalmente, en seres humanos, la forma de dosificación oral que contiene los ingredientes activos puede administrarse 1 ó 2 veces al día. La cantidad y frecuencia de la administración se regulará de acuerdo con el criterio del médico tratante. Generalmente un régimen de dosificación diario recomendado para la administración oral puede
15 variar de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos por día, en dosis únicas o divididas.

A continuación se describen algunos términos útiles:

20 Cápsula se refiere a un envase o compartimento especial fabricado de metilcelulosa, alcoholes de polivinilo o gelatinas o almidón desnaturalizados para alojar o contener las composiciones que comprenden los ingredientes activos. Las cápsulas de carcasa dura típicamente están fabricadas de mezclas de gelatinas de piel de cerdo y hueso en gel de resistencia relativamente elevada. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificantes, plastificantes y conservantes.

25 Comprimido se refiere a una forma de dosificación sólida comprimida o moldeada que contiene los ingredientes activos con diluyentes adecuados. El comprimido puede prepararse por compresión de mezclas o granulaciones obtenidas por granulación en húmedo, granulación en seco o por compactación.

30 Gel oral se refiere a los ingredientes activos dispersados o disueltos en una matriz semisólida hidrófila.

Polvo para la constitución se refiere a mezclas en polvo que contienen los ingredientes activos y diluyentes adecuados que pueden suspenderse en agua o zumos.

35 Diluyente se refiere a sustancias que usualmente constituyen la parte principal de la composición o forma de dosificación. Los diluyentes adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata, y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90% en peso de la composición total, preferiblemente de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 75%, más preferiblemente de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 60% en peso, incluso más preferiblemente de aproximadamente el 12 a aproximadamente el 60%.

40 Disgregante se refiere a materiales añadidos a la composición que ayudan a separar (disgregar) y liberar los medicamentos. Los disgregantes adecuados incluyen almidones; almidones modificados "solubles en agua fría" tales como carboximetil almidón sódico; gomas naturales y sintéticas tales como algarrobo, karaya, guar, tragacanto y agar; derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; celulosas microcristalinas y celulosas
45 microcristalinas reticuladas tales como croscarmelosa sódica; alginatos tales como ácido algínico y alginato sódico; arcillas tales como bentonitas y mezclas efervescentes. La cantidad de disgregante en la composición puede variar aproximadamente del 2 a aproximadamente el 15% en peso de la composición, más preferiblemente de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 10% en peso.

50 Aglutinante se refiere a sustancias que unen o "aglutinan" polvos entre sí y que los hacen cohesivos formando gránulos, sirviendo así como el "adhesivo" en la formulación. Los aglutinantes añaden fuerza cohesiva ya disponible en el diluyente o agente formador de volumen. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa, almidones derivados del trigo, maíz, arroz y patata; gomas naturales, tales como acacia, gelatina y tragacanto; derivados de algas marinas tales como ácido algínico, alginato sódico y alginato amónico de calcio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropil-metilcelulosa; polivinilpirrolidona e inorgánicos tales como silicato de aluminio de magnesio. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 20% en peso de la composición, más preferiblemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente 10% en peso, incluso más preferiblemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 6% en peso.

60 Lubricante se refiere a una sustancia añadida a la forma de dosificación para permitir que los comprimidos, gránulos, etc., después de haberse comprimido, se liberen del molde o del troquel por reducción de la fricción o desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de elevado punto de fusión y lubricantes hidrosolubles tales como cloruro sódico, benzoato sódico, acetato sódico, oleato sódico, polietilenglicoles y d'l-leucina. Los lubricantes se añaden normalmente
65 en la última etapa antes de la compresión, ya que pueden estar presentes en las superficies de los gránulos y entre ellos y en las partes de la compresora. La cantidad de lubricante en la composición puede variar de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 5% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2%, más preferiblemente de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 1,5% en peso.

ES 2 340 147 T3

Antiapelmazante se refiere a un material que impide el apelmazamiento y mejora las características de flujo de las granulaciones, de manera que el flujo no tiene grumos y es uniforme. Los antiapelmazantes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de antiapelmazante en la composición puede variar de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5% en peso de la composición total, preferiblemente de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2% en peso.

Agentes colorantes se refiere a excipientes proporcionan coloración a la composición o a la forma de dosificación. Dichos excipientes pueden incluir colorantes de uso alimentario y colorantes de uso alimentario adsorbidos sobre un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del agente colorante puede variar de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente el 1%.

La biodisponibilidad se refiere a la velocidad y grado al cual el ingrediente farmacológico o resto terapéutico activo se absorbe en la circulación sistémica a partir de una forma de dosificación administrada en comparación con un control convencional.

Se conocen métodos convencionales para la preparación de comprimidos. Dichos métodos incluyen métodos en seco tales como compresión directa o compresión de granulación producida por compactación o métodos en húmedo u otros procedimientos especiales. También se conocen bien métodos convencionales para preparar otras formas para la administración, tales como, por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares.

Otro aspecto de esta descripción proporciona el uso de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para el tratamiento de enfermedades tales como, por ejemplo, obesidad y similares. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de esta descripción a un paciente que tiene dicha enfermedad o enfermedades y que necesita dicho tratamiento.

Como se ha indicado anteriormente, esta descripción también incluye tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos donde se aplican. Por tanto, como sabe un experto en la materia, algunos de los compuestos de esta descripción pueden existir en formas isoméricas. Dichas variaciones se contemplan para estar dentro del alcance la descripción.

Además, de las monoterapias que incluyen los compuestos representados por la Fórmula I, Fórmula II ó Fórmula III, otro aspecto de esta descripción es la combinación (tal como, por ejemplo, terapia de combinación doble, terapia de combinación triple y similar) de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula I (o Fórmula II o Fórmula III) o un profármaco de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho profármaco y cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más agentes anti-obesidad/anoréxicos tales, por ejemplo, un agonista de β_3 , un agente tiromimético o un antagonista de NPY.

Otro aspecto más de esta descripción es un método para tratar la obesidad que comprende administrar a un mamífero (cuyo término incluye seres humanos) que necesita dicho tratamiento:

- a. cantidades terapéuticamente eficaces de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I (o un compuesto de Fórmula II o un compuesto de Fórmula III), un profármaco de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho profármaco; y
- b. cantidades terapéuticamente eficaces de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente anti-obesidad y/o anoréxico tal como por ejemplo, un agonista de β_3 , un agente tiromimético o un antagonista de NPY, en el que las cantidades del primer y segundo compuesto dan como resultado el efecto terapéutico deseado del tratamiento de la obesidad.

Esta descripción también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación de cantidades terapéuticamente eficaces de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I (o un compuesto de Fórmula II o un compuesto de Fórmula III), un profármaco de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho profármaco y cantidades terapéuticamente eficaces de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente anti-obesidad y/o anoréxico tal como, por ejemplo, un agonista de β_3 , un agente tiromimético o un antagonista de NPY y/o opcionalmente un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de esta descripción es un kit que comprende:

- a. cantidades terapéuticamente eficaces de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I (o un compuesto de Fórmula II o un compuesto de Fórmula III), un profármaco de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho profármaco; y un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;

ES 2 340 147 T3

b. cantidades terapéuticamente eficaces de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente anti-obesidad y/o anoréxico tal como, por ejemplo, un agonista de β_3 , un agente tiromimético o un antagonista de NPY, y un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y

5

c. medios para contener dicha primera forma de dosificación unitaria y dicha segunda forma de dosificación unitaria, en los que las cantidades del primer compuesto y del segundo compuesto dan como resultado el efecto terapéutico deseado del tratamiento de la obesidad.

10 Ejemplos ilustrativos no limitantes de agentes anti-obesidad y/o anoréxicos preferidos en los métodos de combinación, composiciones de combinación y kits de combinación anteriores incluyen: fenilpropanolamina, efedrina, pseudo efedrina, fentermina, un agonista de colecistoquinina-A (en lo sucesivo en este documento denominado como CCK-A), un inhibidor de la reabsorción de monoaminas (tal como, por ejemplo, sibutramina), un agente simpatomimético, un agente serotoninérgico (tal como, por ejemplo, dexfenfluramina o fenfluramina), o un agonista de dopamina (tal como, por ejemplo, bromocriptina), un agonista o mimético del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, un análogo de la hormona estimuladora de melanocitos, un antagonista de los receptores cannabinoides, un antagonista de la hormona concentradora de melanina, la proteína OB (en lo sucesivo en este documento denominada como "leptina"), un análogo de leptina, un agonista de los receptores de leptina, un antagonista de galanina o un inhibidor o reductor de la lipasa GI (tal como orlistat). Otros agentes anoréxicos incluyen agonistas de bombesina, dehidroepian-drosterona o análogos de los mismos, agonistas y antagonistas de los receptores de glucocorticoides, antagonistas de los receptores de orexina, antagonistas de proteínas de unión a urocortina, agonistas del receptor del péptido similar a glucagón 1 tales como, por ejemplo, Exendin y factores neutróficos ciliares tales como por ejemplo Axokine.

Otro aspecto de esta descripción es un método para el tratamiento de diabetes que comprende administrar a un mamífero:

25

a. cantidades terapéuticamente eficaces de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I (o un compuesto de Fórmula II o un compuesto de Fórmula III), un profármaco de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho profármaco; y

30

b. cantidades terapéuticamente eficaces de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de sorbitol deshidrogenasa, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de dipeptidil proteasa, insulina (incluyendo preparaciones de insulina biodisponibles por vía oral), un mimético de insulina, metformina, acarbosa, un ligando PPAR-gamma tal como troglitazona, rosaglitazona, pioglitazona o GW-1929, una sulfonilurea, glipazida, gliburida, o clorpropamida en el que las cantidades del primer y segundo compuesto dan como resultado el efecto terapéutico del tratamiento de la diabetes.

35

40 Esta descripción también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una composición de cantidades terapéuticamente eficaces de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I (o un compuesto de Fórmula II o un compuesto de Fórmula III), un profármaco de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho profármaco; cantidades terapéuticamente eficaces de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de sorbitol deshidrogenasa, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de dipeptidil proteasa, insulina (incluyendo preparaciones de insulina biodisponibles por vía oral), un mimético de insulina, metformina, acarbosa, un ligando de PPAR-gamma tal como troglitazona, rosaglitazona, pioglitazona o GW-1929, una sulfonilurea, glipazida, gliburida, o clorpropamida; y opcionalmente un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45

Otro aspecto de esta descripción es un kit que comprende:

a. cantidades terapéuticamente eficaces de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I (o un compuesto de Fórmula II o un compuesto de Fórmula III), un profármaco de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho profármaco; y un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;

55

b. cantidades terapéuticamente eficaces de un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de sorbitol deshidrogenasa, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de dipeptidil proteasa, insulina (incluyendo preparaciones de insulina disponibles por vía oral), un mimético de insulina, metformina, acarbosa, un ligando PPAR-gamma tal como troglitazona, rosaglitazona, pioglitazona o GW-1929, una sulfonilurea, glipazida, gliburida, o clorpropamida y un transportador vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y

60

c. medios para contener dicha primera forma de dosificación unitaria y dicha segunda forma de dosificación unitaria, en los que las cantidades del primer compuesto y del segundo compuesto dan como resultado el efecto terapéutico deseado del tratamiento de la diabetes.

65

ES 2 340 147 T3

Otro aspecto de esta descripción proporciona un método para preparar los compuestos de arilo o biarilo de esta descripción. Los compuestos pueden prepararse mediante varias técnicas conocidas en la materia. Los procedimientos ilustrativos representativos se describen en los siguientes esquemas de reacción.

- 5 Las abreviaturas que se usan en las descripciones de los esquemas, preparaciones y los ejemplos que se indican a continuación son:

Abreviaturas usadas

10	Ar	= argón
	Boc	= terc-butiloxycarbonilo
15	tBuOH	= terc-butanol
	CH ₂ Cl ₂	= diclorometano
	ClCH ₂ CH ₂ Cl	= 1,2-dicloroetano
20	CDI	= carbonildiimidazol
	DIC	= 1,3-diciclohexilcarbodiimida
25	DMF	= N,N-dimetilformamida
	DIEA	= N,N-diisopropiletilamina
	Et	= etilo
30	EtOH	= etanol
	EtOAc	= acetato de etilo
35	HOBt	= 1-hidroxibenzotriazol
	H ₂ SO ₄	= ácido sulfúrico
	HCl	= cloruro de hidrógeno
40	H ₂ O	= agua
	K ₂ CO ₃	= carbonato potásico
45	LDA	= diisopropilamida de litio
	LiOH	= hidróxido de litio
	LiAlH ₄	= hidruro de litio y aluminio
50	Me	= metilo
	MeI	= yoduro de metilo
55	MeOH	= metanol
	Me ₂ S	= sulfuro de dimetilo
	NMMO	= N-óxido de 4-metilmorfolina
60	Na(OAc) ₃ BH	= triacetoxiborohidruro sódico
	NaCl	= cloruro sódico
65	NaH	= hidruro sódico
	NaHCO ₃	= bicarbonato sódico

ES 2 340 147 T3

	NaIO ₄	= peryodato sódico
	Na ₂ CO ₃	= carbonato sódico
5	NaOH	= hidróxido sódico
	Na ₂ SO ₄	= sulfato sódico
	Na ₂ S ₂ O ₃	= tiosulfato sódico
10	O ₃	= ozono
	O ₂	= oxígeno
15	OsO ₄	= tetraóxido de osmio
	Pd(PPh ₃) ₄	= tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
	SOCl ₂	= cloruro de tionilo
20	TEA	= trietilamina
	TFA	= ácido trifluoroacético
25	TMSOTf	= trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
	THF	= tetrahidrofurano
	TFAA	= anhídrido trifluoroacético
30	HMCHR-CHO	= membranas preparadas a partir de células de ovario de hámster chino que sobreexpresan hormona concentradora de melanina humana.
	Perlas WGA-SPA	= perlas de Ensayo de Escintilación marcadas con aglutinina de germen de trigo
35	BSA	= albúmina sérica bovina
	MCH	= hormona concentradora de melanina
40	MCHR	= receptor de hormona concentradora de melanina

En los siguientes esquemas de reacción se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta descripción, incluyendo los compuestos de la invención e intermedios de los mismos. Los materiales de partida se preparan usando procedimientos conocidos o como se ilustra.

Esquemas de reacción

En los siguientes esquemas de reacción se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta descripción, incluyendo los compuestos de la invención, e intermedios de los mismos. Los materiales de partida se preparan mediante procedimientos conocidos o como se ilustra.

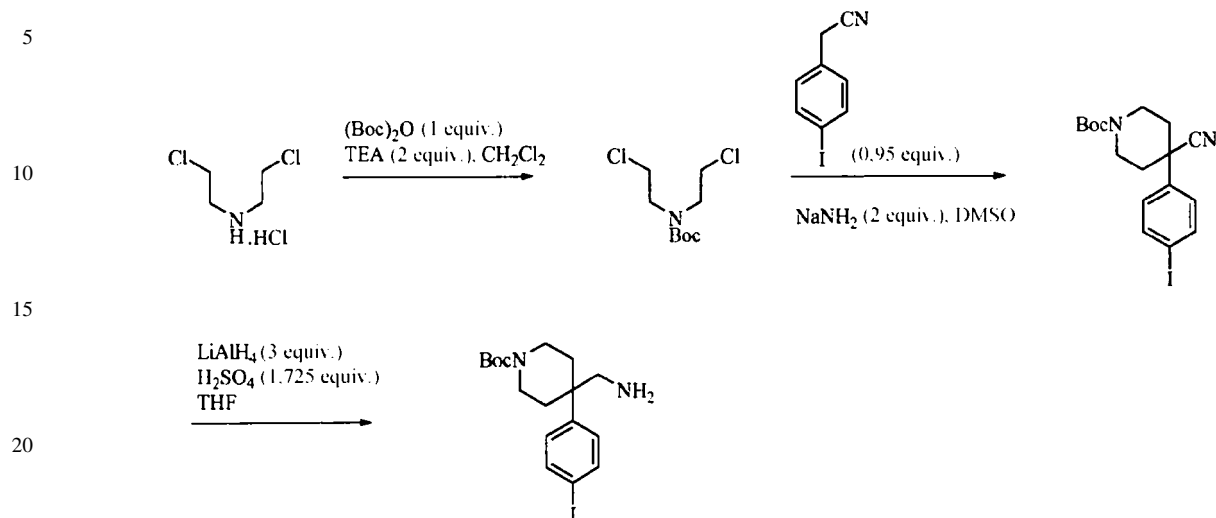
El Esquema de Reacción 1 ilustra la síntesis de una estructura clave, éster terc-butílico del ácido 4-aminometil-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico.

60

65

ES 2 340 147 T3

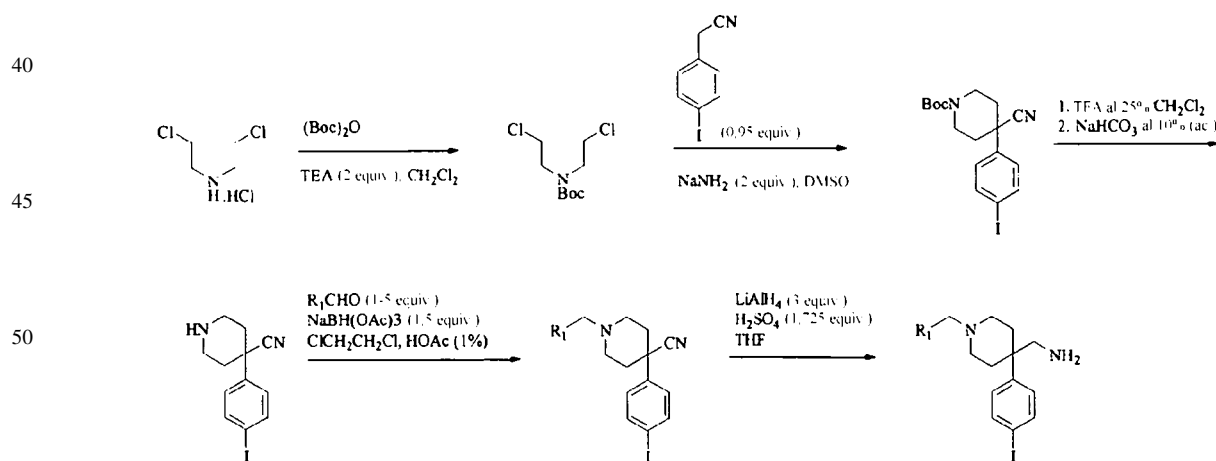
Esquema 1



La síntesis comienza con la protección de Boc de bis(2-cloroetil)amina seguido del tratamiento con 4-yodofenilacetonitrilo y NaNH₂ en DMSO para dar el intermedio nitrilo de éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico. La reducción del grupo nitrilo usando LiAlH₄/H₂SO₄ en THF produjo la estructura de amina primaria deseada.

El Esquema 2 muestra el método para la preparación de estructuras de 1-alkil-4-(4-yodofenil)-piperidin-4-il-metilamina.

Esquema 2

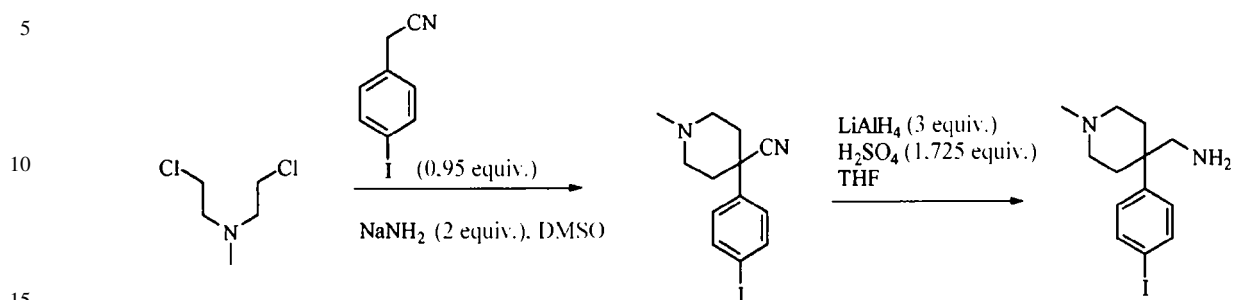


El intermedio éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico se trató con TFA para retirar el grupo protector Boc. La aminación reductora de la piperidina con un aldehído proporciona el intermedio 1-alkil-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo, que puede reducirse usando LiAlH₄/H₂SO₄ en THF para dar la estructura de amina primaria deseada.

Como alternativa, la estructura de N-metilo, 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidin-4-il-metilamina, puede prepararse de acuerdo con el Esquema 3.

ES 2 340 147 T3

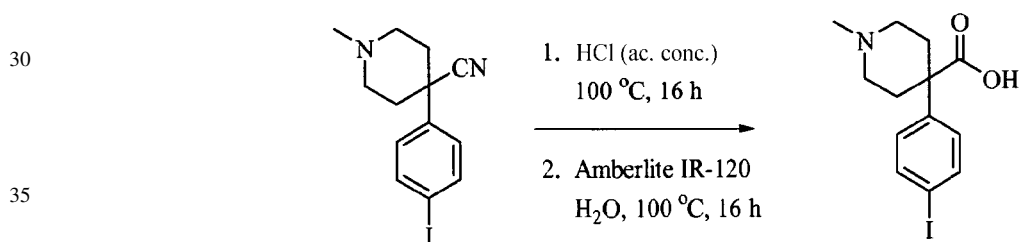
Esquema 3



20 La síntesis comienza con la ciclación de la bis(2-cloroetil)-metilamina disponible en el mercado con 4-yodofenil-lacetonitrilo seguido de la reducción de $\text{LiAlH}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ para proporcionar la estructura de amina primaria deseada.

El Esquema 4 ilustra el método de síntesis para una estructura de ácido carboxílico.

25 Esquema 4



40 Por lo tanto, la hidrólisis de 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidina-4-carbonitrilo por calentamiento en HCl acuoso concentrado seguido de calentamiento con la resina ácida Amberlita IR-120 produce la estructura de ácido carboxílico deseada, ácido 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidina-4-carboxílico.

45 El Esquema 5 describe un método general para preparar compuestos de fórmula I es esta descripción usando un nuevo método de síntesis de fase sólida.

50 (Esquema pasa a página siguiente)

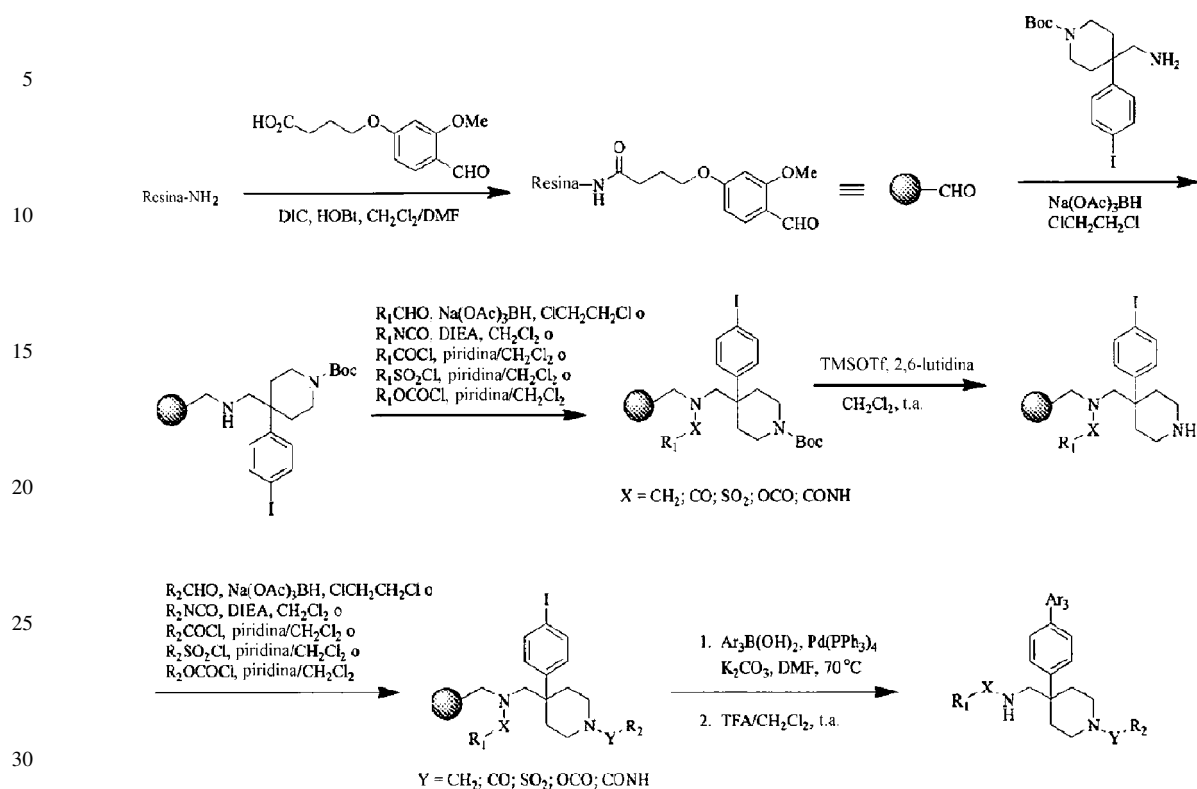
55

60

65

ES 2 340 147 T3

Esquema 5

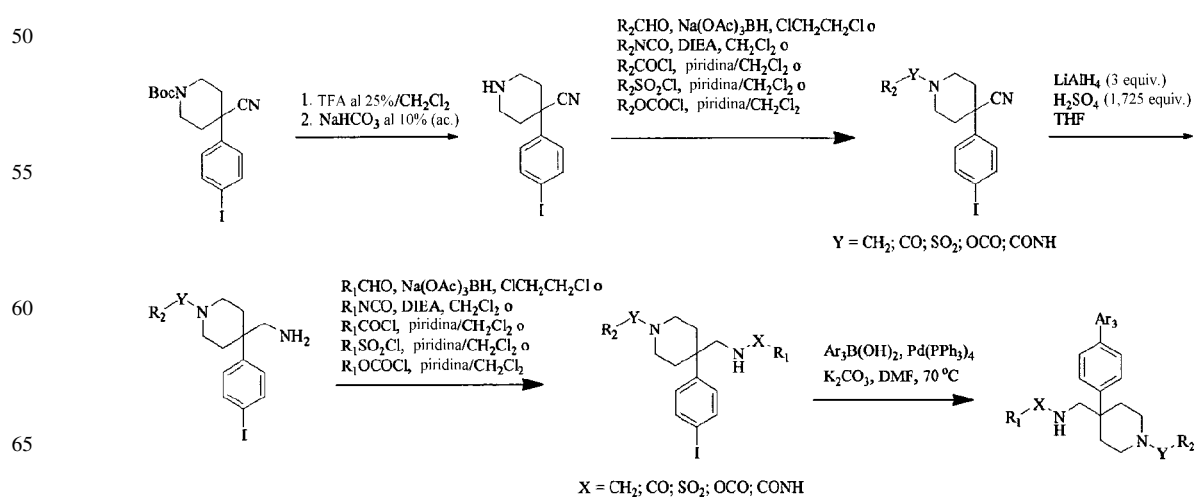


35 La síntesis comienza con un enlazador adecuado, como se ilustra usando un enlazador ácido que se puede escindir, ácido 4-(4-formil-3-metoxi-fenoxi)-butírico, para dar una resina de amino adecuada a través de la formación de un enlace amida. La aminación reductora del enlazador aldehído con la estructura de amina primaria, éster terc-butílico del ácido 4-aminometil-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico, forma una amina secundaria unida a resina. La amina secundaria puede tratarse con una diversidad de agentes tales como un aldehído arilo o alquilo (aminación reductora), isocianato, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o cloroformiato para formar la amina terciaria enlazada a resina, urea, amida, sulfonamida o el intermedio de carbamato, respectivamente. Después, este intermedio puede

40 tratarse con TMSOTf/2,6-lutidina para retirar el grupo protector Boc. La piperidina amina resultante puede tratarse con una diversidad de agentes tales como un aldehído arilo o alquilo (aminación reductora), isocianato, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o cloroformiato para formar la amina terciaria unida a resina, urea, amida, sulfonamida o un intermedio de carbamato, respectivamente. El acoplamiento de Suzuki del compuesto de yodofenilo con una diversidad de ácidos arilborónicos seguido de escisión mediada por TFA proporciona los compuestos de biaril piperidina de

45 fórmula I de esta descripción.

Esquema 6



ES 2 340 147 T3

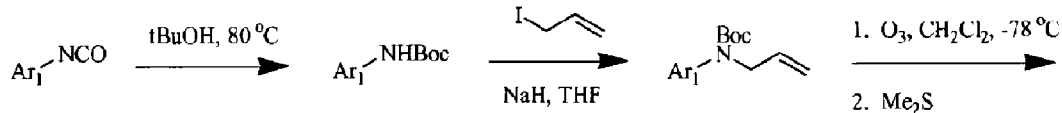
Como alternativa, los compuestos de fórmula I de esta descripción también pueden prepararse usando un método de fase de solución como se ha descrito en el Esquema 6. Como se muestra en el esquema, la síntesis comienza con la retirada de Boc de la estructura éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico. Después, el intermedio de aril piperidina se trata con una diversidad de agentes tales como un aldehído de arilo o alquilo (aminación reductora), isocianato, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o cloroformiato para formar la amina terciaria unida a resina, urea, amida, sulfonamida, o el intermedio carbamato, respectivamente. La reducción del grupo nitrilo usando $\text{LiAlH}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ seguido del tratamiento con una diversidad de agentes tales como un aldehído arilo o alquilo (aminación reductora), isocianato, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o cloroformiato forman la amina terciaria unida a resina, urea, amida, sulfonamida o el intermedio de carbamato, respectivamente. El acoplamiento de Suzuki del intermedio de yodofenilo con una diversidad de ácidos arilborónicos proporciona los compuestos biaril piperidina de fórmula I de esta descripción.

El Esquema 7 describe un método para preparar los compuestos de urea cíclica (imidazolidinona) de esta descripción.

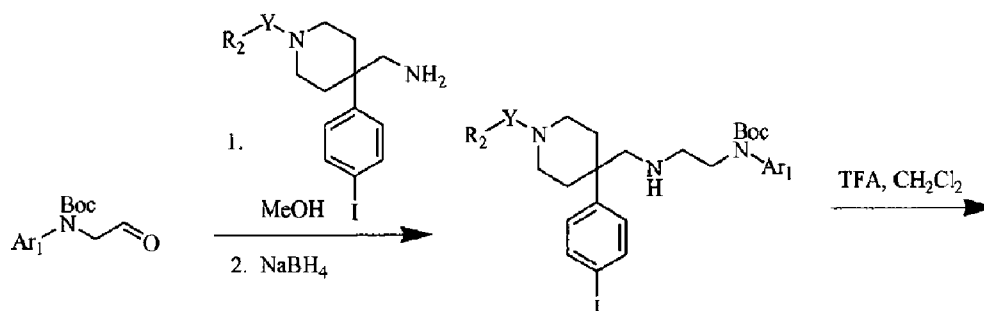
15

Esquema 7

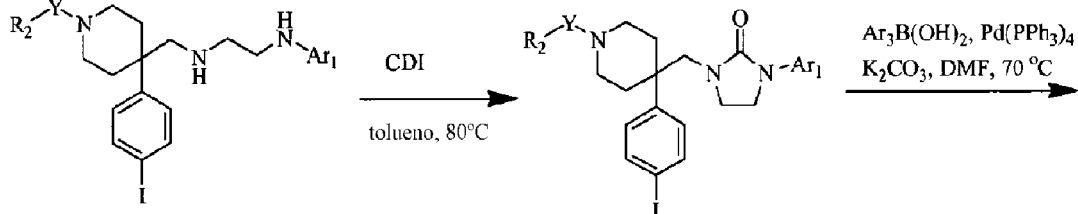
20



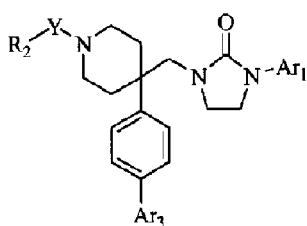
25



35



40



45

50

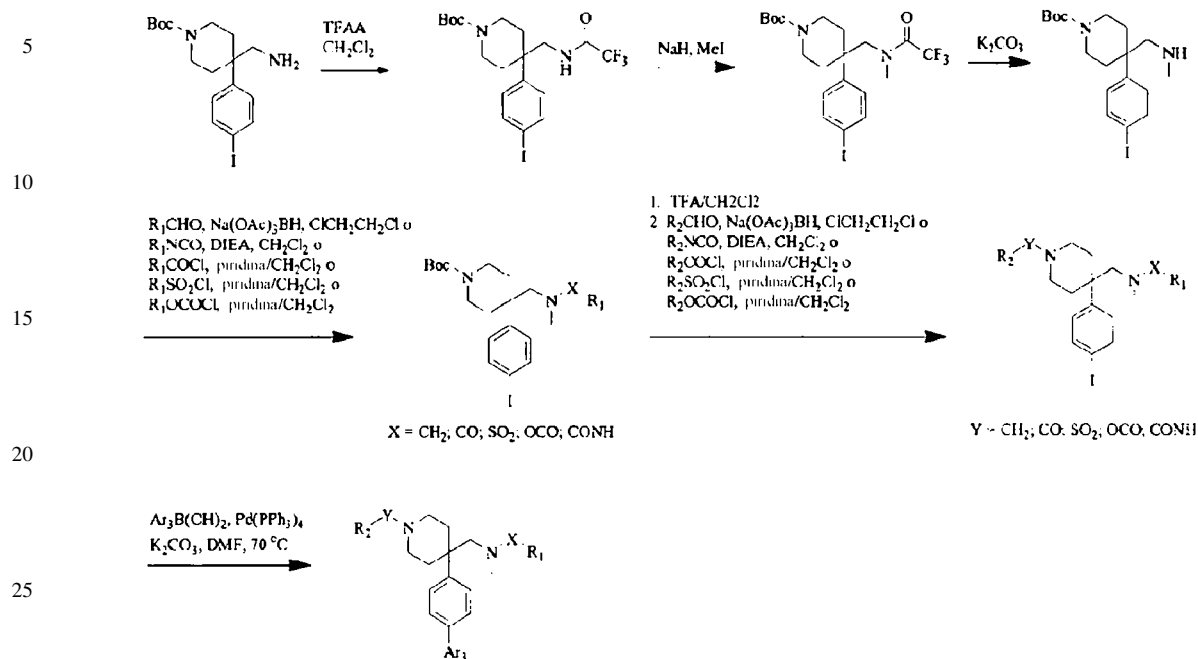
La síntesis comienza con el calentamiento de un isocianato de arilo en t-BuOH para formar la anilina Boc-protégida. El tratamiento de la anilina con NaH y yoduro de alilo produce la N-alil anilina Boc-protégida. Después, la olefina se convierte en un aldehído por ozonólisis usando O_3 seguido de tratamiento con Me_2S . El aldehído resultante se acopla con un intermedio de amina primaria por aminación reductora para formar una amina secundaria. Después, el grupo protector Boc se retira usando TFA y la diamina resultante se trata con CDI en tolueno a reflujo para formar el intermedio de urea cíclica. El acoplamiento de Suzuki de este intermedio con una diversidad de ácidos arilborónicos proporciona los compuestos de urea cíclica de esta descripción.

El Esquema 8 resume un método para preparar compuestos de urea sustituidos con N-metilo de fórmula I de esta descripción.

65

ES 2 340 147 T3

Esquema 8

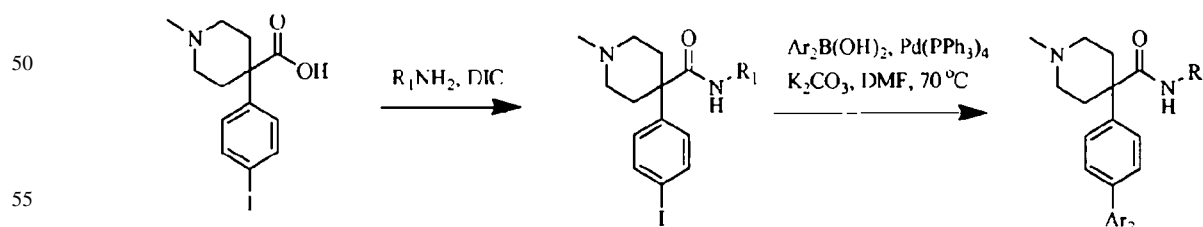


30 La síntesis comienza con el tratamiento de la estructura de amina primaria éster terc-butílico del ácido 4-aminometil-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico con TFAA para formar la trifluoroacetamida. La reacción de la trifluoroacetamida con MeI/NaH seguido de la desprotección del grupo trifluoroacetilo proporciona la amina N-Me secundaria.

35 La amina puede tratarse con una diversidad de agentes tales como un aldehído arilo o alquilo (aminación reductora), isocianato, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o cloroformiato para formar la amina terciaria unida a resina, urea, amida, sulfonamida o el intermedio carbamato, respectivamente. La retirada del grupo protector Boc usando TFA seguido de un segundo tratamiento con una diversidad de agentes tales como un aldehído arilo o alquilo (aminación reductora), isocianato, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o cloroformiato forma la amina terciaria unida a resina, urea, amida, sulfonamida o el intermedio de carbamato, respectivamente. El acoplamiento de Suzuki del compuesto de yodofenilo con una diversidad de ácidos arilborónicos da los compuestos N-metilo de fórmula I de esta descripción.

El Esquema 9 describe un método general para la síntesis de compuestos de fórmula II de esta descripción.

45 Esquema 9



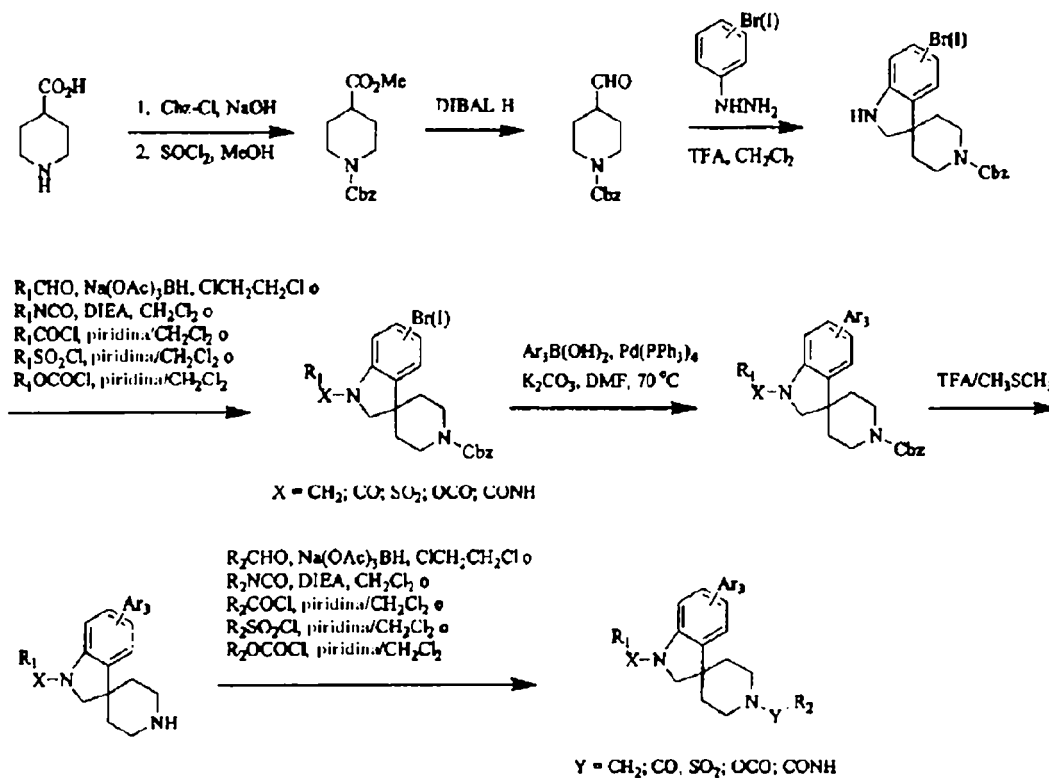
60 La síntesis comienza con la formación de un enlace amida mediado por DIC entre una amina primaria o anilina con la estructura de ácido carboxílico, ácido 4-(4-yodo-fenil)-1-metilpiperidina-4-carboxílico. El intermedio se acopla con una diversidad de ácidos arilborónicos en condiciones de Suzuki para proporcionar los compuestos biarilo de fórmula II de esta descripción.

65 El Esquema 10 muestra el método para la preparación de los compuestos de espiroindolina de fórmula III de esta descripción. La síntesis comienza con la conversión de ácido isonipecótico a 1-Cbz-piperidina-4-carboxaldehído mediante una reacción de tres etapas: la protección de Cbz seguido de la formación de éster metílico y después la reducción de DIBAL-H produce un aldehído que después se trata con una bromo- o yodo-fenilhidrazina y TFA en DCM para formar el intermedio tricíclico de espiroindolina. El tratamiento del intermedio con una diversidad de

ES 2 340 147 T3

agentes tales como un aldehído arilo o alquilo (aminación reductora), isocianato, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o cloroformiato para formar la amina terciaria unida a resina, urea, amida, sulfonamida, o el intermedio de carbamato, respectivamente. La retirada del grupo protector Cbz por hidrogenación seguido de tratamiento con una diversidad de agentes tales como un aldehído arilo o alquilo (aminación reductora), isocianato, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o cloroformiato forma la amina terciaria unida a resina, urea, amida, sulfonamida o el intermedio de carbamato, respectivamente. El acoplamiento de Suzuki del compuesto con una diversidad de ácidos arilborónicos proporciona los compuestos de biaril espiroindolina de fórmula III de esta descripción.

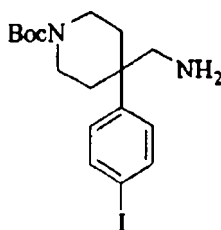
Esquema 10



Los siguientes ejemplos se proporcionan para propósitos de ilustración adicional.

Ejemplo de Referencia 1

Éster terc-butílico del ácido 4-aminometil-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico



A una solución de clorhidrato de bis-(2-cloro-etil)amina (50 g, 280 mmol) en CH_2Cl_2 (400 ml) se le añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (61,14 g, 280 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió en 5 porciones TEA (78 ml, 256 mmol, 2 equiv.). La suspensión espesa resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), después se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con hexano. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria y la suspensión resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con CH_2Cl_2 al 30%/hexanos para producir éster terc-butílico del ácido bis-(2-cloro-etil)-carbámico en forma de un aceite transparente (28 g, 42%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3,72 (m a, 8H), 1,58 (s, 9H).

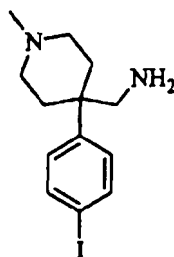
ES 2 340 147 T3

A una solución de 4-yodofenilacetnitrilo (6,88 g, 28,3 mmol, 1 equiv.) y éster terc-butílico del ácido bis-(2-cloro-etilcarbámico (7,2 g, 30 mmol, 1,05 equiv.) en DMSO (100 ml) en una atmósfera de argón (Ar) se le añadió en porciones NaNH_2 (2,46 g, 60 mmol, 2 equiv.) durante 15 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se vertió sobre hielo (200 g), se diluyó con EtOAc (250 ml) y se agitó durante 1 h. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó repetidamente con EtOAc hasta que se volvió incolora. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para producir un aceite de color naranja que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 7-12%/hexanos para producir éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico en forma de un aceite/sólido de color naranja pálido (8,28 g, 18,96 mmol, 67%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (dd, 2H), 7,26 (dd, 2H), 4,38 (s a, 2H), 4,28 (t a, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,0 (td, 2H), 1,59 (s, 9H). (Ref.: D. Gnecco *et al*, Org. Prep. Proceed. Inf., (1996) 28 (4), 478-480.

Una solución de LiAlH_4 (8,5 ml de una solución 1,0 M en THF, 8,5 mmol, 3,5 equiv.) se enfrió a 0°C y se concentró. Se añadió gota a gota H_2SO_4 (0,43 ml, 7,6 mmol, 3,2 equiv.). La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se calentó a 30°C durante 0,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (1 g, 2,43 mmol, 1 equiv.) en THF (3 ml) durante 0,25 h. La mezcla se calentó a 55°C y se controló por TLC. Después de 5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió mediante la adición cuidadosa de H_2O (0,323 ml), NaOH 1 N (0,646 ml) y H_2O (0,97 ml). Esta mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml), se agitó vigorosamente durante 1 h y después se filtró a través de una capa de celite[®]. Las sales se lavaron con CH_2Cl_2 (5 x 25 ml) y los lavados combinados se concentraron por evaporación rotatoria para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (0,597 g) que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH al 1%/TEA al 1%/CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título éster terc-butílico del ácido 4-aminometil-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,26 g, 0,625 mmol, 26%) en forma de un aceite incoloro. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7,81 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,145 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m a, 2H), 1,56 (s, 9H).

Ejemplo de Referencia 2

[4-(4-Yodo-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-metilamina



A una solución en agitación de éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (1,95 g, 4,73 mmol) en CH_2Cl_2 (37,5 ml) a 0°C se le añadió TFA (12,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis por TLC (4:1 de hexanos/EtOAc) no mostró material de partida restante. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el líquido resultante se evaporó a partir de tolueno (2 x 20 ml), se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso al 10% (2 x 50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró por evaporación rotatoria y se secó a alto vacío durante 1 h para producir 4-(4-yodo-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de un sólido rojizo (1,46 g, ~4,7 mmol, -100%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (dd, 2H), 7,37 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,15 (m, 4H).

A una solución del 4-(4-yodo-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo en bruto (-4,7 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (100 ml) se le añadieron formaldehído (1,92 ml de una solución al 37% en H_2O , 23,65 mmol, 5 equiv.) y HOAc (1 ml, 1% v/v). La mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente y después se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,48 g, 7 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 ml) y salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar el 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidina-4-carbonitrilo en bruto (1,5 g, 97%) en forma de un aceite de color pardo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,84 (dd, 2H), 7,36 (dd, 2H), 3,08 (dt, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (m, 4H).

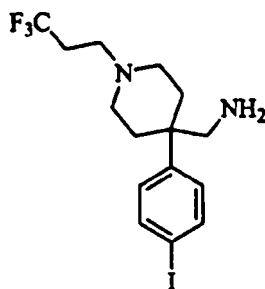
Una solución de LiAlH_4 (1 M en THF, 13,8 ml, 13,8 mmol, 3 equiv.) en THF (15 ml) se enfrió a 0°C en una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota H_2SO_4 (95%, 0,44 ml, 7,95 mmol, 1,725 equiv.) durante 10 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadió gota a gota una solución de 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidina-4-carbonitrilo (-1,5 g, 4,7 mmol, 1 equiv.) en THF (15 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición

ES 2 340 147 T3

cuidadosa de H₂O (0,5 ml, 28 mmol), NaOH (una solución acuosa al 15%, 1,08 ml, 46 mmol) y H₂O (1,62 ml, 100 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 1 h más y después se filtró a través de una capa de celite545®. Las sales filtradas se lavaron con EtOAc (4 x 20 ml) y el filtrado orgánico combinado se concentró por evaporación rotatoria para producir el compuesto del título [4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-metilamina (1,05 g, 3,18 mmol, 70%) en forma de un sólido ceroso de color amarillo. Este producto en bruto es una mezcla 3:1 del producto deseado y un sub-producto que corresponde a una pérdida del sustituyente 4-yodo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (dd, 2H), 7,77 (dd, 2H), 3,76 (t, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,70 (m a, 2H), 2,3, (s + m, 9H), 1,8 (m, 8H).

10 Ejemplo de Referencia 3

C-[4-(4-Yodo-fenil)-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperidin-4-il]-metilamina

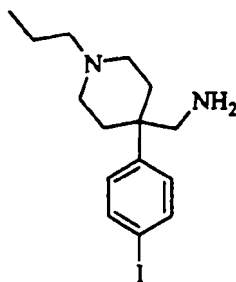


A una solución del 4-(4-yodo-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo en bruto (0,60 g, -1,9 mmol) en CH₃CN (6 ml) se le añadieron bromuro de (3,3,3-trifluoro)-propilo (1,02 ml, 9,6 mmol, 5 equiv.) y K₂CO₃ (1,33 g, 9,6 mmol, 5 equiv.) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 60°C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con H₂O (25 ml) y salmuera saturada (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar el 4-(4-yodo-fenil)-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperidina-4-carbonitrilo en bruto en forma de un sólido de color rojo (0,761 g, 1,86 mmol, 98%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (dd, 2H), 7,33 (dd, 2H), 3,09 (d, 2H), 2,82 (dd, 2H), 2,66 (td, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,18 (m, 4H); MS (ESI): 409,1/410,2 (M+1).

A una solución de LiAlH₄ (1 M en THF, 6,5 ml, 6,5 mmol, 3,5 equiv.) a 0°C se le añadió gota a gota H₂SO₄ (0,31 ml, 5,58 mmol, 3 equiv.). El precipitado de color blanco resultante se agitó a 25°C durante 1 h. Se añadió una solución de 4-(4-yodo-fenil)-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperidina-4-carbonitrilo (0,761 g, 1,86 mmol, 1 equiv.) en THF (6 ml) y la mezcla se calentó a 40°C durante 3 h. La reacción se enfrió a 0°C, se interrumpió mediante la adición de H₂O (0,25 ml), NaOH 1 N (0,5 ml) y H₂O (0,75 ml). La suspensión resultante se filtró a través de una capa de celite™, se lavó con EtOAc y después se concentró por evaporación rotatoria para dar un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH al 1,5%/Et₃N al 1%/CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título C-[4-(4-yodo-fenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-piperidin-4-il]-metilamina en forma de una espuma pálida (0,139 g, 0,337 mmol, 18%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 3,78 (t, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,30 (m, 4H + NH₂), 1,94 (ddd, 2H), 1,78 (m, 1H); MS (ESI): 413,0 (M+1).

Ejemplo de Referencia 4

C-[4-(4-Yodo-fenil)-1-propil-piperidin-4-il]-metilamina



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,72 (m a, 2H), 2,25 (m, 5H), 1,91 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,92 (t, 3H); MS (ESI): 359,1/360,2 (M+1).

ES 2 340 147 T3

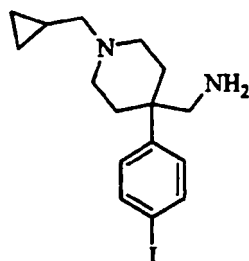
Ejemplo de Referencia 5

C-[1-Ciclopropilmetil-4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-il]-metilamina

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 2,80 (s a, 3H), 2,24 (d, 5H), 1,90 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,88 (t, 1H), 0,54 (d, 2H), 0,10 (d, 2H); MS (ESI): 371,1/372,2 (M+1).

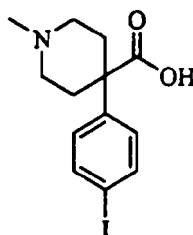
25

Ejemplo de Referencia 6

Ácido 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidina-4-carboxílico

30

35



40

A una solución de 4-yodofenilacetronitrilo (10 g, 41,1 mmol) en DMSO anhidro (20 ml) se le añadió en una porción NaNH₂ (4,8 g, 123,3 mmol, 3 equiv.). La temperatura de la reacción se mantuvo a 20°C usando un baño de agua. La mezcla se agitó a 20°C durante 20 min para dar una solución de color rojo intenso y después se añadió gota a gota una solución de sal bis-(2-cloro-etil)-metil-amina-HCl (7,92 g, 41,1 mmol, 1 equiv.) en DMSO anhidro (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se repartió entre EtOAc (250 ml) y H₂O (250 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera saturada (100 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH al 10%/EtOAc para producir 4-(4-yodofenil)-1-metil-piperidina-4-carbonitrilo en forma de un sólido de color parduzco (7,6 g, 23,43 mmol, 57%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,89 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 3,13 (d, 2H), 2,58 (td, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,24 (m, 4H).

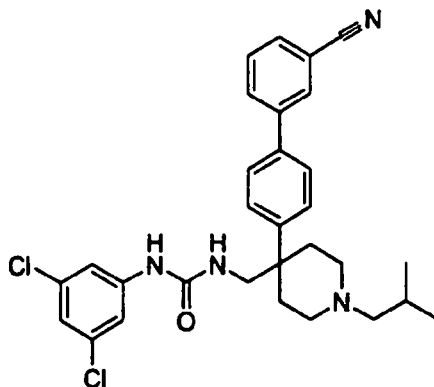
Una suspensión de 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidina-4-carbonitrilo (1,0 g, 3,07 mmol) en HCl concentrado (20 ml) se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla resultante se concentró por evaporación rotatoria para dar un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en H₂O (80 ml), se añadió Amberlita IR-120 (15 g) y la suspensión turbia se calentó a reflujo durante 16 h. La solución transparente resultante se filtró y la resina se lavó con H₂O (2 x 30 ml). Después, la resina se agitó y se lavó con piridina al 5%/H₂O (4 x 50 ml). El filtrado del lavado de piridina se recogió y se concentró por evaporación rotatoria para dar sal piridina del ácido 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidina-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (0,96 g, 90%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,02 (d, 2H), 8,82 (t, 1H), 8,29 (t, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 3,75 (d, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,93 (d, 2H), 2,23 (t, 2H).

65

ES 2 340 147 T3

Ejemplo 7

1-[4-(3'-Ciano-bifenil-4-il)-1-isobutil-piperidin-4-ilmetil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea



A una suspensión de resina de poliestireno-NH₂ (de Polymer Laboratories, Amherst, Massachusetts; 10 g, 1,83 mmol/g, 18,3 mmol) en DMF (20 ml) y CH₂Cl₂ (150 ml) se le añadieron HOBt (7,4 g, 55 mmol, 3 equiv.), ácido 4-(formil-3-metoxi-fenoxi)-butírico (13,1 g, 55 mmol, 3 equiv.) y DIC (17,2 ml, 110 ml, 6 equiv.). La mezcla se agitó suavemente durante 16 h, después se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x), DMF (3 x), DMF/MeOH (3 x), MeOH/CH₂Cl₂ (3 x) y CH₂Cl₂ (3 x).

A una porción de la resina (1,7 g, 1,83 mmol/g, 3,11 mmol) se le añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 4-aminometil-4-(4-yodo-fenil)-1-piperidina-1-carboxílico (3,18 g, 7,65 mmol, 2,5 equiv.) en ClCH₂CH₂Cl (20 ml). La mezcla se agitó suavemente durante 1 h, después se añadió Na(OAc)₃BH (3,32 g, 15,3 mmol, 5 equiv.) y la reacción se agitó durante 16 h. La resina se filtró y se lavó con MeOH (1 x), DMF (3 x), MeOH (3 x) y CH₂Cl₂ (3 x). Un alícuota de la resina dio positivo con cloranilo y negativo con 2,4-dinitrofenilhidrazina en el ensayo, lo que indicaba la conversión completa del aldehído en la amina secundaria.

La resina (1,7 g, 1,83 mmol/g, 3,11 mmol) se suspendió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se añadió DIEA (5,6 ml, 31,1 mmol, 10 equiv.) seguido de isocianato de 3,5-diclorofenilo (2,83 g, 15,3 mmol, 5 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, la solución se filtró y la resina se lavó con CH₂Cl₂ (3 x), DMF (3 x), MeOH (2 x) y CH₂Cl₂ (3 x).

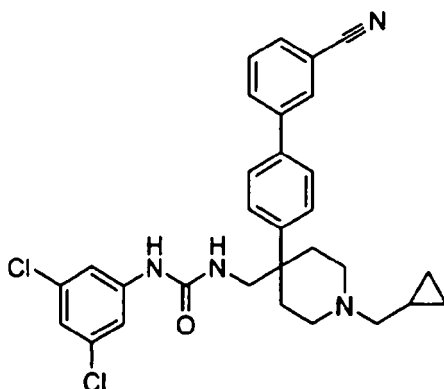
A la resina impregnada de CH₂Cl₂ (1,7 g, 1,83 mmol/g, 3,11 mmol) se le añadieron TMSOTf (25 ml de una solución 1 M en CH₂Cl₂, 25 mmol) y 2,6-lutidina (25 ml de una solución 1,5 M en CH₂Cl₂, 37,5 mmol). La resina se agitó suavemente durante 30 min. La resina se filtró y se realizó un segundo ciclo de la secuencia de desprotección de Boc. La resina se lavó con CH₂Cl₂ (4 x), MeOH (3 x), DMF (3 x), MeOH (3 x) y CH₂Cl₂ (4 x).

A una porción de la resina (0,5 g, 1,83 mmol/g, 0,9 mmol) se le añadió una solución de isobutiraldehído (0,38 g, 5,4 mmol, 6 equiv.) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó suavemente durante 2 h y después se añadió Na(OAc)₃BH (1,8 g, 9 mmol, 10 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La resina se filtró y se lavó con MeOH (1 x), DMF (3 x), MeOH (3 x) y CH₂Cl₂ (3 x).

Una porción de la resina (0,125 g, 1,83 mmol/g, 0,22 mmol) se mezcló con ácido 3-cianofenilborónico (0,165 g, 1,14 mmol, 5 equiv.), K₂CO₃ (0,186 g, 1,35 mmol, 6 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,026 g). Se añadió DMF (3 ml, desgasificado con Ar) y la mezcla se calentó a 70°C durante 16 h. La solución se filtró y la resina se lavó con DMF (4 x), H₂O/DMF (4 x), DMF/MeOH (3 x), MeOH/CH₂Cl₂ (3 x) y CH₂Cl₂ (4 x).

La resina se trató con una solución de TFA (3 ml de una solución al 25% v/v en CH₂Cl₂) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la resina se retiró por filtración y el filtrado se purificó por Gilson 215 HPLC (acetonitrilo al 10-90%/agua) para producir el compuesto del título puro 1-[4-(3'-ciano-bifenil-4-il)-1-isobutil-piperidin-4-ilmetil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea (0,0005 g, 0,4%). MS (ESI): 534,2/535,2 (M+1).

Ejemplo 8

1-[4-(3'-Ciano-bifenil-4-il)-1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il]metil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea

A una mezcla de resina de poliestireno-NH₂ (de Polymer Laboratories; 10 g, 1,83 mmol/g, 18,3 mmol) en DMF (20 ml) y CH₂Cl₂ 150 ml) se le añadieron HOBt (7,4 g, 55 mmol, 3 equiv.), ácido 4-(formil-3-metoxi-fenoxi)-butírico (13,1 g, 55 mmol, 3 equiv.) y DIC (17,2 ml, 110 ml, 6 equiv.). La mezcla se agitó suavemente durante 16 h, después se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x), DMF (3 x), DMF/MeOH (2 x), MeOH/CH₂Cl₂ (2 x) y CH₂Cl₂ (3 x).

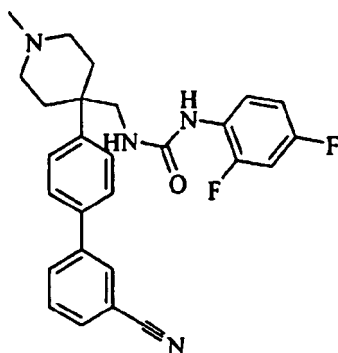
A una porción de la resina (1,2 g, 1,83 mmol/g, 2,2 mmol) se le añadió una solución de C-[4-(4-yodo-fenil)-1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il]-metilamina (2,02 g, 5,45 mmol, 2,5 equiv.) en ClCH₂CH₂Cl (20 ml). La mezcla se agitó suavemente durante 1 h y después se añadió Na(OAc)₃BH (1,15 g, 5,45 mmol, 2,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La resina se filtró y se lavó con MeOH (1 x), DMF (3 x), MeOH (3 x) y CH₂Cl₂ (3 x). Un alícuota de la resina dio positiva con cloranilo y negativa con 2,4-dinitrofenilhidrazina en el ensayo, lo que indicaba la conversión completa del aldehído en la amina secundaria.

Una porción de la resina (~0,12 g, 0,22 mmol) se suspendió en CH₂Cl₂ (3,0 ml) y se añadió DIEA (0,38 ml, 2,2 mmol, 10 equiv.) seguido de isocianato de 3,5-diclorofenilo (0,283 g, 1,5 mmol, para dar una solución 0,5 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, la solución se filtró y la resina se lavó con CH₂Cl₂ (3 x), DMF (3 x), MeOH (2 x) y CH₂Cl₂ (3 x).

La resina (0,12 g, 0,22 mmol) se mezcló con ácido 3-cianofenilborónico (0,135 g, 0,9 mmol, 4 equiv.), K₂CO₃ (0,150 g, 1,1 mmol, 5 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,05 g, 0,044 mmol, 0,2 equiv.). Se añadió DMF (3 ml, desgasificado con Ar) y la mezcla se calentó a 70°C durante 16 h. La solución se filtró y la resina se lavó con DMF (4 x), H₂O/DMF (4 x), DMF/MeOH (3 x), MeOH/CH₂Cl₂ (3 x) y CH₂Cl₂ (4 x).

La resina se trató con una solución de TFA (3 ml de una solución al 25% v/v en CH₂Cl₂) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La resina se retiró por filtración y el filtrado se purificó por Gilson 215 HPLC (acetonitrilo 10-90%/agua) para producir 1-[4-(3'-ciano-bifenil-4-il)-1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il]metil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea (0,0145 g, 12,5%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (1H, s a), 7,92 (2, m), 7,73 (4H, m), 7,54 (2H, m), 7,47 (1H, s), 7,03 (1H, s), 6,65 (1H, s a), 3,71 (2H, d), 3,46 (2H, s a), 3,16 (2H, s a), 2,78 (4H, m), 2,60 (2H, d), 1,15 (1H, m), 0,87 (2H, d), 0,48 (2H, d). MS (ESI): 533,2/535,2 (M+1).

Ejemplo 9

1-[4-(3'-Ciano-bifenil-4-il)-1-metil-piperidin-4-il]metil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea

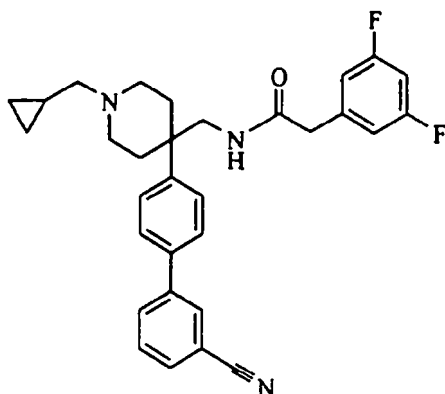
ES 2 340 147 T3

A una solución de [4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-metilamina (0,20 g, 0,606 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) en una atmósfera de Ar se le añadieron isocianato de 2,4-difluorofenilo (0,08 ml, 0,667 mmol, 1,1 equiv.) y DIEA (0,106 ml, 0,606 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH al 3%/ CH_2Cl_2 (TEA al 1%) para formar 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidin-4-il-metil]-urea en forma de un sólido de color blanco (0,211 g, 0,435 mmol, 72%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,84 (d, NH), 7,68 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 5,32 (s, NH), 3,40 (s, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,14 (t, 3H). MS (ESI): 486,1, 487,0 (M+1).

A un matraz que contenía 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidin-4-il-metil]-urea (0,211 g, 0,435 mmol) se le añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 g, 0,0435 mmol, 10% en mol), ácido 3-cianofenilborónico (0,096 g, 0,653 mmol, 1,5 equiv.) y Na_2CO_3 (0,424 g, 4 mmol). La mezcla se suspendió en tolueno (6 ml), EtOH (3 ml) y H_2O (2 ml) y se calentó a 80°C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y Na_2CO_3 saturado. La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 saturado (3 x 10 ml) y salmuera saturada (3 x 10 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH al 2%/TEA al 1%/EtOAc para dar el producto (0,159 g) que se purificó adicionalmente por HPLC para dar el compuesto del título 1-[4-(3'-ciano-bifenil-4-il)-1-metil-piperidin-4-il-metil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en forma de un sólido pálido (0,0306 g, 0,066 mmol, 15%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (m, 3H), 7,66 (m, 4H), 7,50 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,42 (m, 5H), 2,78 (m, 4H), 2,40 (m, 4H). MS (ESI): 461,2/462,2 (M+1).

Ejemplo de Referencia 10

N-[4-(3'-Ciano-bifenil-4-il)-1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il-metil]-2-(3,5-difluoro-fenil)-acetamida



A una solución en agitación de ácido 3,5-difluorofenil acético (0,172 g, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar se le añadió $(\text{COCl})_2$ (0,175 ml, 2 mmol, 2 equiv.) seguido de DMF (0,01 ml, catalizador). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria y el aceite resultante se evaporó a partir de CH_2Cl_2 (2 x 5 ml) y tolueno (1 x 5 ml) y se secó a alto vacío durante 1 h para dar cloruro de (3,5-difluoro-fenil)-acetilo en forma de un aceite de color amarillo pálido.

A una solución en agitación de éster terc-butílico del ácido 4-aminometil-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,10 g, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar se le añadió una solución de cloruro de 3,5-difluorofenilacetilo (0,28 ml de una solución 1 M en CH_2Cl_2 , 0,28 mmol) seguido de piridina (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y salmuera saturada (5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y la evaporación rotatoria dieron el éster terc-butílico del ácido 4-[[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-metil]-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico en bruto (0,09 g, ~65%).

A una solución en agitación de éster terc-butílico del ácido 4-[[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-metil]-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,09 g, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) a 0°C se le añadió TFA (0,5 ml, para dar una solución al 25% v/v). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h al mismo tiempo que el análisis por TLC (4:1 de hexanos/EtOAc) no mostraba material de partida restante. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el líquido resultante se evaporó a partir de tolueno (2 x 10 ml) y después se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10% de NaHCO_3 (2 x 50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró por evaporación rotatoria y se secó a alto vacío durante 1 h para producir 4-[[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-metil]-4-(4-yodo-fenil)-piperidina en forma de un sólido de color rojizo (0,038 g, 0,08 mmol). MS (ESI): 471,1 (M+1).

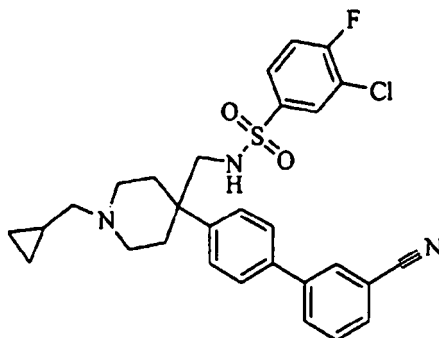
ES 2 340 147 T3

5 A una solución en agitación de 4-[[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-metil]-4-(4-yodo-fenil)-piperidina (0,038 g, 0,08 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0,5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar se le añadieron ciclopropanocarboxaldehído (0,008 ml, 0,096 mmol, 1,2 equiv.) y HOAc (0,05 ml, 1% v/v). La mezcla se agitó durante 0,5 h, después se añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,026 g, 0,12 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 16 h, después se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 ml) y salmuera saturada (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró por evaporación rotatoria y se secó a alto vacío para dar N-[1-ciclopropilmetil-4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-2-(3,5-difluoro-fenil)-acetamida (0,040 g, 0,76 mmol, 95%). MS (ESI): 525,2/526,2 (M+1).

10 A un matraz que contenía 1-N-[1-ciclopropilmetil-4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-2-(3,5-difluoro-fenil)-acetamida (0,040 g, 0,76 mmol) se le añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,01 g, 0,008 mmol, 10% en mol), ácido 3-cianofenilborónico (0,020 g, 0,12 mmol, 1,5 equiv.) y Na_2CO_3 (0,106 g, 1 mmol). La mezcla se suspendió en tolueno (1,5 ml), EtOH (0,75 ml) y H_2O (0,5 ml) y se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (5 ml) y Na_2CO_3 saturado (5 ml). La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 saturado (3 x 5 ml), salmuera saturada (2 x 5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido de color pardo que se purificó por HPLC para dar el compuesto del título N-[4-(3'-ciano-bifenil-4-il)-1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil]-2-(3,5-difluoro-fenil)-acetamida (0,036 g, 0,072 mmol, 10%). MS (ESI): 500,3/501,3 (M+1).

20 Ejemplo 11

3-Cloro-N-[4-(3'-ciano-bifenil-4-il)-1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil]-4-fluoro-bencenosulfonamida



25 30 35 40 45 A una solución en agitación de éster terc-butílico del ácido 4-aminometil-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,10 g, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar se le añadió una solución de cloruro de 3-cloro-4-fluorofenilsulfonylo (0,06 g, 0,26 mmol, 1,1 equiv.) seguido de piridina (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y salmuera saturada (5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y la evaporación rotatoria produjeron el éster terc-butílico del ácido 4-[(3-cloro-4-fluorobencenosulfonylamino)-metil]-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico en bruto en forma de un aceite de color amarillo (0,09 g, 0,14 mmol, -62%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,66 (d, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,13 (m, 3H), 2,19 (m, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,56 (s, 9H). MS (ESI): 509 (M-Boc).

50 55 A una solución en agitación de éster terc-butílico del ácido 4-[(3-cloro-4-fluorobencenosulfonylamino)-metil]-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,09 g, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) a 0°C se le añadió TFA (0,5 ml, para dar una solución al 25% v/v). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis por TLC (4:1 de hexanos/EtOAc) no mostró material de partida restante. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el líquido resultante se evaporó del tolueno (2 x 10 ml), se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10% de NaHCO_3 (2 x 50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró por evaporación rotatoria y se secó a alto vacío durante 1 h para dar 3-cloro-4-fluoro-N-[4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido de color rojizo (0,021 g, -0,04 mmol). MS: 509/511 (M+1).

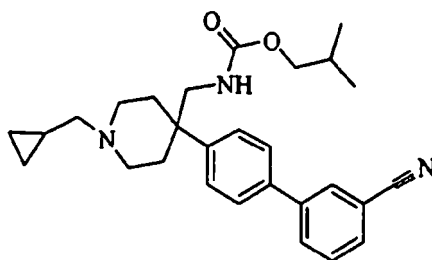
60 65 A una solución en agitación de 3-cloro-4-fluoro-N-[4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-bencenosulfonamida (0,0321 g, 0,04 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0,5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar se le añadieron ciclopropanocarboxaldehído (0,005 ml, 0,048 mmol, 1,2 equiv.) y HOAc (0,05 ml, 1% v/v). La mezcla se agitó durante 0,5 h. Se añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,015 g, 0,06 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 16 h, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y salmuera saturada (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró por evaporación rotatoria y después se secó a alto vacío para dar 3-cloro-N-[1-ciclopropilmetil-4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-4-fluorobencenosulfonamida (0,047 g, 0,04 mmol, 95%). MS (ESI): 563,1/565,1 (M+1).

ES 2 340 147 T3

A un matraz que contenía 3-cloro-N-[1-ciclopropilmetil-4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-4-fluorobencenosulfonamida (0,047 g, 0,04 mmol) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,005 g, 0,004 mmol, 10% en mol), ácido 3-cianofenilborónico (0,01 g, 0,06 mmol, 1,5 equiv.) y Na₂CO₃ (0,106 g, 1 mmol). La mezcla se suspendió en tolueno (1,5 ml), EtOH (0,75 ml) y H₂O (0,5 ml) y se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y Na₂CO₃ saturado (5 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ saturado (3 x 5 ml), salmuera saturada (2 x 5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido de color pardo que se purificó por HPLC para dar 3-cloro-N-[4-(3'-ciano-bifenil-4-il)-1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil]-4-fluoro-bencenosulfonamida (0,097 g, 45%). MS (ESI): 538,2/540,2.

Ejemplo de Referencia 12

Éster isobutílico del ácido [4-(3'-ciano-bifenil-4-il)-1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil]-carbámico



A una solución en agitación de éster terc-butílico del ácido 4-aminometil-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,10 g, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar se le añadió cloroformiato de isobutilo (0,033 ml, 0,26 mmol, 1,1 equiv.) seguido de piridina (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y salmuera saturada (5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación rotatoria dieron éster terc-butílico del ácido 4-(4-yodo-fenil)-4-(isobutoxicarbonilamino-metil)-piperidina-1-carboxílico en bruto en forma de un aceite de color amarillo (0,075 g, 0,15 mmol, ~62%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,42 (t a, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,42 (m a, 2H), 3,25 (t a, 2H), 2,13 (m a, 3H), 1,88 (m, 3H), 1,54 (s, 9H), 0,99 (d, 6H). MS: 417 (M-Boc).

A una solución en agitación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-yodo-fenil)-4-(isobutoxicarbonilamino-metil)-piperidina-1-carboxílico (0,075 g, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) a 0°C se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis por TLC (4:1 de hexanos/EtOAc) no mostró material de partida restante. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el líquido resultante se evaporó del tolueno (2 x 10 ml), se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10% de NaHCO₃ (2 x 50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró por evaporación rotatoria y se secó a alto vacío durante 1 h para dar éster isobutílico del ácido [4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-carbámico en forma de un sólido de color rojizo (0,058 g, - 0,14 mmol). MS (ESI): 417,1/418,1 (M+1).

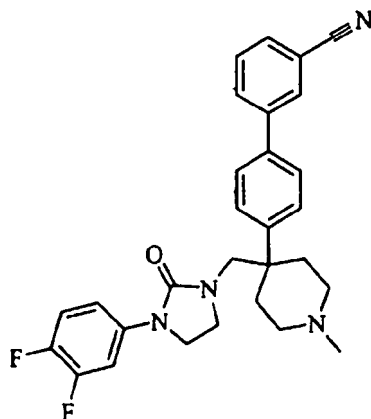
A una solución en agitación de éster isobutílico del ácido [4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-carbámico (0,058 g, 0,14 mmol) en ClCH₂CH₂Cl (0,75 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar se le añadieron ciclopropanocarboxaldehído (0,012 ml, 0,156 mmol, 1,2 equiv.) y HOAc (0,075 ml, 1% v/v). La mezcla se agitó durante 0,5 h y después se añadió Na(OAc)₃BH (0,041 g, 0,2 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 16 h, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y salmuera saturada (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar éster isobutílico del ácido [1-ciclopropilmetil-4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-carbámico (0,061 g, 95%). MS (ESI): 471,2/472,2 (M+1).

A un matraz que contenía éster isobutílico del ácido [1-ciclopropilmetil-4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-carbámico (0,061 g, 0,13 mmol) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,015 g, 0,013 mmol, 10% en mol), ácido 3-cianofenilborónico (0,03 g, 0,2 mmol, 1,5 equiv.) y Na₂CO₃ (0,212 g, 2 mmol). La mezcla se suspendió en tolueno (3 ml), EtOH (1,5 ml) y H₂O (1,0 ml) y se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (10 ml) y Na₂CO₃ saturado (10 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ saturado (3 x 10 ml) y salmuera saturada (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. Éste se purificó por HPLC para dar el compuesto del título éster isobutílico del ácido [4-(3'-ciano-bifenil-4-il)-1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil]-carbámico en forma de un sólido de color pardo (0,014 g, 24%). MS (ESI): 446,3/447,3 (M+1).

ES 2 340 147 T3

Ejemplo de Referencia 13

4'-[1-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil]-4-metil-ciclohexil]-bifenil-3-carbonitrilo



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Una solución de isocianato de 3,4-difluorofenilo (2 g, 10,55 mmol) en t-BuOH (50 ml) se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria para dar un sólido de color blanco que se trituroó con tolueno y se evaporó a sequedad. La adición de tolueno (20 ml) y la concentración al vacío dieron éster terc-butílico del ácido (3,4-difluorofenil)-carbámico en forma de un sólido de color blanco (2,43 g, 100%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,20 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

A una solución de éster terc-butílico del ácido (3,4-difluorofenil)-carbámico (2,42 g, 10,55 mmol) en DMF (80 ml) a 0°C en una atmósfera de Ar se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,805 g, 21 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después se añadió yoduro de alilo (6,42 ml, 53 mmol, 5 equiv.) durante 5 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La fase acuosa se lavó con EtOAc (3 x 60 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color pardo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 10%/hexanos para dar éster terc-butílico del ácido alil-(3,4-difluorofenil)-carbámico en forma de un aceite transparente (2,238 g, 75%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (m, 3H), 6,00 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 1,59 (s, 9H).

Una solución en agitación de éster terc-butílico del ácido alil-(3,4-difluorofenil)-carbámico (2,23 g, 7,9 mmol) en CH₂Cl₂ (75 ml) se enfrió a -78°C. Se burbujeó O₃ durante 5 min (reacción controlada por TLC). Después, se burbujeó O₂ durante 5 min. Se añadió DMS (5 ml, 77 mmol, 10 equiv.) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. Después, la adición adicional de Me₂S (5 ml, 77 mmol, 10 equiv.) la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 20%/hexanos para producir éster terc-butílico del ácido (3,4-difluorofenil)-(2-oxo-etil)-carbámico (1,23 g, 59%) en forma de un aceite pálido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,78 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 1,56 (s, 9H).

A una solución en agitación de éster terc-butílico del ácido (3,4-difluorofenil)-(2-oxo-etil)-carbámico (1,23 g, 4,3 mmol) en MeOH (35 ml) en una atmósfera de Ar a temperatura ambiente se le añadió una solución de C-[4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-metilamina (1,49 g, 4,5 mmol, 1,05 equiv.) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se añadió NaBH₄ (0,255 g, 6,75 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h más y después se inactivó mediante la adición de NaOH acuoso 1 N (40 ml). La mezcla se extrajo dos veces con Et₂O (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración del filtrado por evaporación rotatoria dieron el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 12%/hexanos para dar éster terc-butílico del ácido (3,4-difluoro-fenil)-(2-([4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidin-4-ilmetil]-amino)-etil)-carbámico (2,03 g, 76%) en forma de un aceite pálido. MS (ESI): 585,9/587,0 (M+H).

A una solución en agitación de éster terc-butílico del ácido (3,4-difluoro-fenil)-(2-([4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidin-4-ilmetil]-amino)-etil)-carbámico (2,03 g, 3,47 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a 0°C se le añadió TFA (6 ml, para dar una solución al 25% v/v). La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 10% (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar N-(3,4-difluoro-fenil)-N'-[4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidin-4-ilmetil]-etano-1,2-diamina (1,20 g, 96%) en forma de un sólido de color blanco.

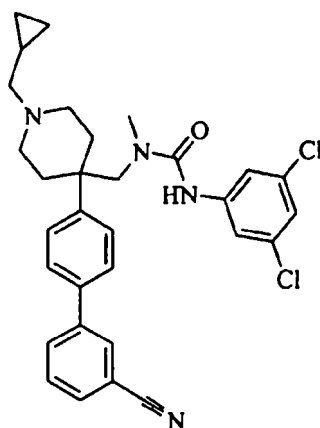
ES 2 340 147 T3

A una solución en agitación de N-(3,4-difluoro-fenil)-N'-[4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidin-4-ilmetil]-etano-1,2-diamina (0,36 g, 1,0 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añadieron TEA (0,91 ml, 6,5 mmol, 6,5 equiv.) y trifosgeno (0,195 g, 0,65 mmol, 0,65 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con salmuera saturada (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH al 2%/CH₂Cl₂ para dar 1-(3,4-difluorofenil)-3-[4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidin-4-ilmetil]-imidazolidin-2-ona (0,023 g, 0,045 mmol, 5%) en forma de una espuma pálida. MS (ESI): 512,1/513,1 (M+H), pico de impureza 690,9/692,0.

A una solución en agitación de 1-(3,4-difluoro-fenil)-3-[4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidin-4-ilmetil]-imidazolidin-2-ona (0,023 g, ~0,045 mmol) en tolueno (0,6 ml), EtOH (0,3 ml) y Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,2 ml) se le añadieron ácido 3-cianofenil borónico (0,010 g, 0,0068 mmol, 1,5 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,0052 g, 0,0045 mmol, 10% en mol). La mezcla se agitó y se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (3 x 10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (25 ml) y salmuera saturada (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. La purificación por HPLC dio 4'-{1-[3-(3,4-difluorofenil)-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil]-4-metil-ciclohexil}-bifenil-3-carbonitrilo. (0,007 g, 32%) en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI): 487,2/488,3 (M+1).

Ejemplo 14

1-[4-(3'-Ciano-bifenil-4-il)-1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-1-metil-urea



Una solución de LiAlH₄ (8,5 ml de una solución 1,0 M en THF, 8,5 mmol, 3,5 equiv.) se enfrió a 0°C y se concentró. Se añadió gota a gota H₂SO₄ (0,43 ml, 7,6 mmol, 3,2 equiv.). La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se calentó a 30°C durante 0,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (1 g, 2,43 mmol) en THF (3 ml) durante 0,25 h. La mezcla se calentó a 55°C y se controló por TLC. Después de 5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió mediante la adición cuidadosa de H₂O (0,323 ml), NaOH 1 N (0,646 ml) y H₂O (0,97 ml). Esta mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml), se agitó vigorosamente durante 1 h y después se filtró a través de una capa de celite®. Las sales se lavaron con CH₂Cl₂ (5 x 25 ml) y los lavados combinados se concentraron por evaporación rotatoria para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (0,597 g) que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH al 1%/CH₂Cl₂ (TEA al + 1%) para dar éster terc-butílico del ácido 4-aminometil-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,26 g, 26%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,81 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,145 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m a, 2H), 1,56 (s, 9H).

Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-aminometil-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,26 g, 0,625 mmol) en THF (0,5 ml) se enfrió a 0°C. Se añadieron piridina (0,055 ml, 0,69 mmol, 1,1 equiv.) y anhídrido trifluoroacético (0,10 ml, 0,69 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con salmuera saturada (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar éster terc-butílico del ácido 4-(4-yodo-fenil)-4-[(2,2,2-trifluoroacetilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (0,298 g, 93%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,87 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 5,94 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,56 (s, 9H).

ES 2 340 147 T3

A un matraz que contenía hidruro sódico (0,07 g, 2,9 mmol, 5 equiv.) en una atmósfera de Ar a 0°C se le añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-yodo-fenil)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (0,298 g, 0,58 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h, se calentó a 35°C durante 0,5 h y se añadió CH₃I (0,36 ml, 5,8 mmol, 10 equiv.). La mezcla se calentó a 35°C durante 2 h más. La reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (25 ml) y salmuera saturada (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 30%/hexanos para dar éster terc-butílico del ácido 4-(4-yodo-fenil)-4-[[metil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil]-piperidina-1-carboxílico (0,022 g, 0,42 mmol, 72%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,83 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(4-yodo-fenil)-4-[[metil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil]-piperidina-1-carboxílico (0,22 g, 0,42 mmol) en MeOH (4,5 ml) y H₂O (0,6 ml) y se añadió K₂CO₃ (0,29 g, 2,1 mmol, 5 equiv.). La mezcla se agitó, se calentó a 70°C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre H₂O (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml) y los lavados orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar éster terc-butílico del ácido 4-(4-yodo-fenil)-4-metilaminometil-piperidina-1-carboxílico (0,15 g, 83%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,78 (dd, 2H), 7,18 (dd, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

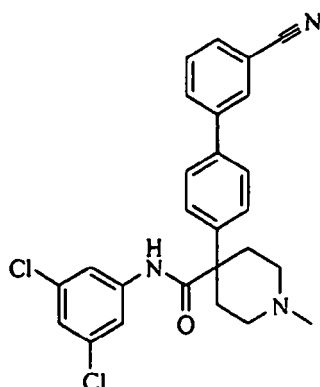
Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(4-yodo-fenil)-4-metilaminometil-piperidina-1-carboxílico (0,15 g, 0,35 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió isocianato de 3,5-diclorofenilo (0,066 g, 0,35 mmol, 1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml) y se lavó con salmuera saturada (25 ml). La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar éster terc-butílico del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-1-metil-ureidometil]-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,218 g, 100%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,84 (d, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,23 (s a, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,99 (dd, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,28 (d, 2H), 1,90m (dd, 3H), 1,54 (s, 9H).

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-1-metil-ureidometil]-4-(4-yodo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,218 g, 0,35 mmol) en CH₂Cl₂ (4,5 ml) a 0°C se le añadió TFA (1,5 ml, para dar una solución al 25% v/v). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en EtOAc (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 10% (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar 3-(3,5-dicloro-fenil)-1-[4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-1-metil-urea (-0,19 g, 100%).

A una solución de 3-(3,5-dicloro-fenil)-1-[4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-1-metil-urea (~0,10 g, 0,17 mmol) en ClCH₂CH₂Cl (1 ml) se le añadió ciclopropanocarboxaldehído (0,016 ml, 0,204 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se añadió HOAc (0,01 ml, 1% v/v). La reacción se agitó durante 1 h más. Se añadió Na(OAc)₃BH (0,054 g, 0,255 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y salmuera saturada (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar 1-[1-ciclopropilmetil-4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-1-metil-urea (0,094 g, 95%). ¹H RMN (CDCl₃) en bruto: δ 7,83 (d, 2H), 7,22 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 6,01 (s a, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,97 (d, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 0,91 (m a, 1H), 0,58 (d, 2H), 0,15 (d, 2H).

A un matraz que contenía 1-[1-ciclopropilmetil-4-(4-yodo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-1-metil-urea (0,094 g, 0,164 mmol) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,02 g, 0,017 mmol, 10% en mol), ácido 3-cianofenilborónico (0,037 g, 0,25 mmol, 1,5 equiv.) y Na₂CO₃ (0,212 g, 2 mmol). La mezcla se suspendió en tolueno (3 ml), EtOH (1,5 ml) y H₂O (1 ml) y se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (5 ml) y Na₂CO₃ saturado (5 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ saturado (3 x 5 ml), salmuera saturada (3 x 5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar un sólido de color pardo que se purificó por HPLC para dar el compuesto del título 1-[4-(3'-cianobifenil-4-il)-1-ciclopropil-metil-piperidin-4-ilmetil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-1-metil-urea (0,053 g, 60%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,79-7,66 (m, 4H), 7,57 (d, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,33 (s a, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,87 (m a, 2H), 2,69 (m, 5H), 1,14 (m a, 1H), 0,84 (d, 2H), 0,44 (d, 2H).

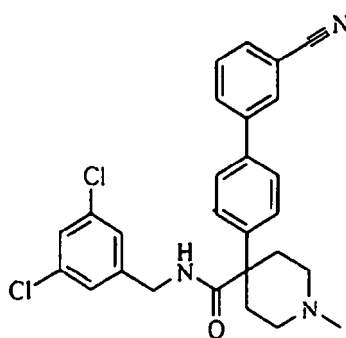
Ejemplo 15

(3,5-Dicloro-fenil)-amida del ácido 4-(3'-ciano-bifenil-4-il)-1-metil-piperidina-4-carboxílico

A una solución de sal piridina del ácido 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidina-4-carboxílico (440 mg, 1,04 mmol, véase Ejemplo 6) y 3,5-diclorofenilaminina (0,20 g, 1,24 mmol, 1,2 equiv.) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió DIC (0,326 ml, 2,08 mmol, 2 equiv.) seguido de DMAP (0,006 g, 0,052 mmol, 5% en mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (3 x 40 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10%/EtOAc para dar 175 mg (34%) de (3,5-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidina-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): 489,1/491,1.

A un matraz que contenía (3,5-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidina-4-carboxílico (175 mg, 0,35 mmol) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,035 mmol, 10% en mol), ácido 3-cianofenilborónico (78 mg, 0,53 mmol, 1,5 equiv.) y Na₂CO₃ (0,53 g, 5 mmol). La mezcla se suspendió en tolueno (5 ml), EtOH (2,5 ml) y H₂O (2,5 ml) y se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (10 ml) y Na₂CO₃ saturado (5 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ saturado (3 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar (3,5-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-(3'-ciano-bifenil-4-il)-1-metil-piperidina-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (0,066 g, 1,4 mmol, 14%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (M, 1H), 7,91 (M, 1H), de 7,62 a 7,76 (m, 6H), 7,51 (d, 2H), 7,19 (a, 1H), 7,15 (t, 1H), 2,71 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (m, 2H). MS (ESI): 464,2/466,2 (M+1).

Ejemplo de Referencia 16

3,5-Dicloro-bencilamida del ácido 4-(3'-ciano-bifenil-4-il)-1-metil-piperidina-4-carboxílico

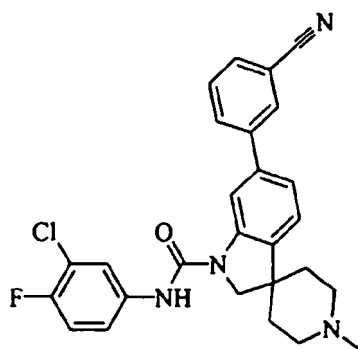
A una solución de sal piridina del ácido 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidina-4-carboxílico (0,44 g, 1,04 mmol, véase Ejemplo 6) y 3,5-diclorobencilamina (0,22 g, 1,24 mmol, 1,2 equiv.) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió DIC (0,326 ml, 2,08 mmol, 2 equiv.) seguido de DMAP (0,006 g, 0,052 mmol, 5%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (3 x 40 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10%/EtOAc para dar 60 mg (11%) de 3,5-dicloro-bencilamida del ácido 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidina-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): 503,1/505,1.

ES 2 340 147 T3

A un matraz que contenía 3,5-dicloro-bencilamida del ácido 4-(4-yodo-fenil)-1-metil-piperidina-4-carboxílico (60 mg, 0,12 mmol) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (3,2 mg, 0,012 mmol, 10% en mol), ácido 3-cianofenilborónico (26,4 mg, 0,18 mmol, 1,5 equiv.) y Na₂CO₃ (0,21 g, 2 mmol). La mezcla se suspendió en tolueno (2 ml), EtOH (1 ml) y H₂O (1 ml) y se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (10 ml) y Na₂CO₃ saturado (5 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ saturado (3 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar 3,5-dicloro-bencilamida del ácido 4-(3'-ciano-bifenil-4-il)-1-metil-piperidina-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 0,0105 mmol, 10%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (m, 2H), 7,71 (m, 3H), 7,52 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,00 (dd, 2H), 6,55 (t, 1H), 4,55 (a, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,52 (t, 2H). MS (ESI): 478,1/480,1.

Ejemplo de Referencia 17

1-(3-Cloro-4-fluorofenil)ureido-6-(3-cianofenil)-1'-metil-espiro[indolina-3,4'-piperidina]



Una solución de ácido isonipecótico (12,9 g, 100 mmol) en NaOH 2 N (55 ml) se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Después, como alternativa, se añadieron en aproximadamente 10 porciones cloroformiato de bencilo (15,7 ml, 110 mmol, 1,1 equiv.) y NaOH 2 N (55 ml). La mezcla de reacción quedó claramente alcalina. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo entre 5 y 10°C controlando la velocidad de adición de los reactivos (aproximadamente 45 min). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por TLC mostró la reacción se había completado. La solución alcalina se extrajo con Et₂O (4 x 50 ml). La capa acuosa se acidificó usando HCl 6 N a pH ~5 y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar ácido 1-benciloxicarbonil-piperidina-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (17,3 g, 66 mmol, 66%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,53 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

A MeOH frío (130 ml) se le añadió cuidadosamente SOCl₂ (9,62 ml, 132 mmol, 2 equiv.) a -30°C seguido de la adición en una porción de ácido 1-benciloxicarbonil-piperidina-4-carboxílico (17,3 g, 66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se burbujeó con N₂ dentro de la campana y la solución resultante se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) y salmuera saturada (100 ml) y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar éster metílico del ácido 1-benciloxicarbonil-piperidina-4-carboxílico en forma de un aceite incoloro (15 g, 54 mmol, 82%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (m, 5H), 5,24 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

A una solución de éster metílico del ácido 1-benciloxicarbonil-piperidina-4-carboxílico (2,0 g, 7,2 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) a -78°C se le añadió gota a gota DIBAL-H (15,2 ml de una solución 1 M en hexano, 15,2 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a -60°C durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (50 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo 9:1 de tolueno/EtOAc para dar 1-benciloxicarbonil-piperidina-4-carboxaldehído en forma de una goma incolora (0,49 g, 2,09 mmol, 28%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,75 (s, 1H), 7,46 (m, 5H), 5,24 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

Una solución de TFA (10 ml de una solución al 25% v/v en CH₂Cl₂) se desgasificó con una corriente de Ar durante 5 min. Se añadió clorhidrato de 3-bromofenilhidrazina (0,492 g, 2,2 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se calentó a 40°C. Se añadió gota a gota una solución de 1-benciloxicarbonil-piperidina-4-carboxaldehído (0,495 g, 2,0 mmol) en CH₂Cl₂ desgasificado (5 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a -10°C y se añadió MeOH (5

ES 2 340 147 T3

ml) seguido de NaBH₄ (0,115 g, 3 mmol) en porciones pequeñas para mantener la temperatura por debajo de -2°C. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 1 h y después se inactivó con NH₄OH acuoso al 6% (4 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria.

5 El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 20-30%/hexano. Se determinó que el compuesto con alto Rf era 6-bromo-1'-benciloxicarbonil-espiro[indolina-3,4'-piperidina] (0,11 g, 0,28 mmol, 14%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (m, 5H), 6,96 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,09 (t, 2H), 1,84 (m, 4H). Se determinó que el compuesto con bajo Rf era 4-bromo-1'-benciloxicarbonil-espiro[indolina-3,4'-piperidina] (0,15 g, 0,38 mmol, 19%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (m, 5H), 6,97 (m, 2H), 10 6,65 (dd, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

Una mezcla de 6-bromo-1'-benciloxicarbonil-espiro[indolina-3,4'-piperidina] (0,11 g, 0,27 mmol) e isocianato de 3-cloro-4-fluorofenilo (0,034 ml, 0,27 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria para dar la 1-(3-cloro-4-fluorofenil)ureido-6-bromo-1'-benciloxicarbonil-espiro[indolina-3,4'-piperidina] en bruto en forma de un sólido de color amarillento (0,15 g, 0,051 mmol, 15 19%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,25 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,25 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,06 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,81 (m, 2H).

A una solución de 1-(3-cloro-4-fluorofenil)ureido-6-bromo-1'-benciloxicarbonil-espiro[indolina-3,4'-piperidina] en bruto (~0,27 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,011 g, 0,030 mmol, 10% en mol) en tolueno desgasificado (5 ml) se le añadieron una solución de ácido 3-cianofenilborónico (0,067 g, 0,46 mmol, 1,7 equiv.), Na₂CO₃ acuoso (2,5 ml de una solución 2 N, 5 mmol) y EtOH (2,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 16 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y NaHCO₃ acuoso al 10% (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso al 10% (3 x 10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 10-20%/hexano para dar 1-(3-cloro-4-fluorofenil)ureido-6-(3-cianofenil)-1'-benciloxicarbonil-espiro[indolina-3,4'-piperidina] en forma de un aceite de color amarillento (0,057 g, 0,097 mmol, 36%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ de 7,23 a 8,31 (m, 15H), 5,27 (s, 2H), 4,32 (d, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,17 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,82 (m, 2H).

30 Se añadió cuidadosamente una solución de TFA (1,5 ml) y sulfuro de metilo (0,5 ml) a 1-(3-cloro-4-fluorofenil)ureido-6-(3-cianofenil)-1'-benciloxicarbonil-espiro[indolina-3,4'-piperidina] (0,054 g, 0,09 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso al 10% (3 x 5 ml), salmuera saturada (5 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 1-(3-cloro-4-fluorofenil)ureido-6-(3-cianofenil)-espiro [indolina-3,4'-piperidina] en forma de un aceite de color amarillo (0,037 g, 0,081 mmol, 90%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,44 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,53 (m, 2), 3,04 (t, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

A una solución de 1-(3-cloro-4-fluorofenil)ureido-6-(3-cianofenil)-espiro[indolina-3,4'-piperidina] (0,037 g, 0,08 mmol) en CICH₂CH₂Cl (0,5 ml) se añadió le formaldehído (0,03 ml de una solución acuosa al 37%, 0,40 mmol, 5 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió Na(OAc)₃BH (0,042 g, 0,20 mmol, 2,5 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (10 ml) y NaHCO₃ acuoso al 10% (5 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso al 10% (2 x 5 ml), salmuera saturada (5 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título 1-(3-cloro-4-fluorofenil)ureido-6-(3-cianofenil)-1'-metil-espiro[indolina-3,4'-piperidina] en forma de una goma incolora (0,0128 g, 0,0304 mmol, 34%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,32 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,32 (t, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,78 (dd, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,20 (dd, 2H). MS (ESI): 475,2 (M+1), 477,1 (M+3).

50 *Protocolo PCOP del Ensayo de MCH*

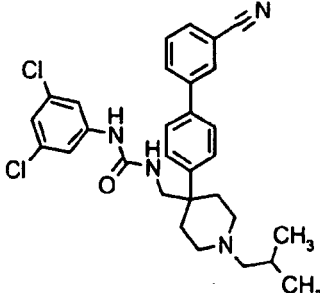
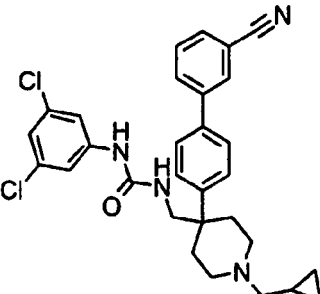
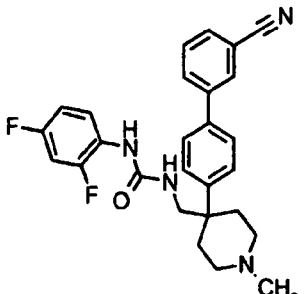
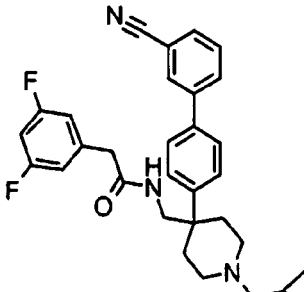
Una mezcla de reacción de 10 µg de membranas que sobre-expresan hMCHR-CHO (de Receptor Biology, Inc., Beltsville, Mariland, o producidas internamente) y 100 µg/pocillo de perlas WGA-SPA (de Amersham Pharmacia Biotech, Inc., Piscataway, New Jersey)/100 µl se prepararon en un tampón de ensayo MCHR (HEPES 25 mM, pH 7,4, NaCl 10 mM, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 5 mM, BSA al 0,1%). En el tampón de ensayo de MCHR se preparó una reserva de ligando de 2,0 nM, [²⁵I]-MCH (de Perkin Elmer Life Sciences, Inc., Boston, Massachusetts). Se prepararon soluciones madre 40 X de los compuestos de ensayo en DMSO y después se añadieron a una placa de ensayo de 96 pocillos (Corning #3604, Corning, New York) como se indica a continuación: 5 µl del compuesto de ensayo, compuesto NSB o DMSO, 45 µl de tampón de ensayo de MCHR, 100 µl de la mezcla de reacción, 50 µl de reserva de ligando ([Ligando] Final = 0,5 nM). Las placas de ensayo se agitaron durante 5 minutos en un agitador de placas, después se incubaron durante 2 horas antes de que se determinaran las cpm/pocillo en un contador MicrobetaTrilux (de Perkin Elmer Wallac, Inc., Gaithersburg, Mariland). Se determinó el porcentaje de inhibición de la unión total-unión no específica (2,5 µM de MCH) para determinar los valores de CI₅₀.

65

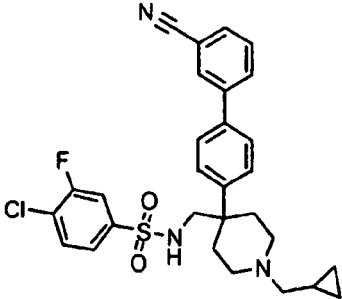
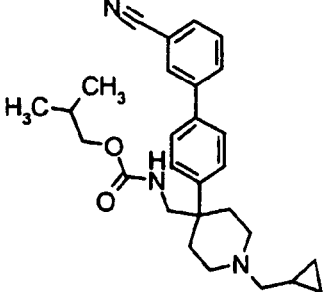
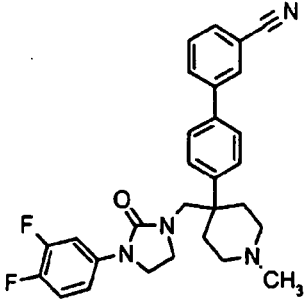
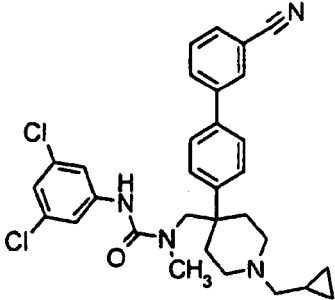
ES 2 340 147 T3

TABLA 1

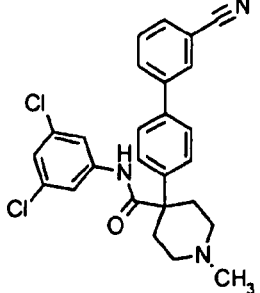
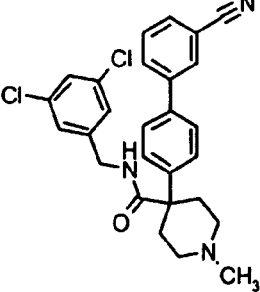
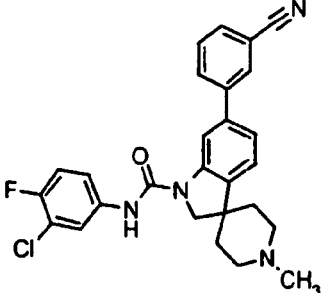
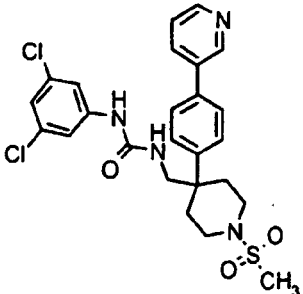
Compuestos Activos de MCH: A ($K_i = 0,2-10 \text{ nM}$), B ($K_i = 11-100 \text{ nM}$), C ($K_i = 101-5500 \text{ nM}$).

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
7		534,1953	534,2/535,2	B
8		532,1796	533,2/535,2	A
9		460,2074	461,2/462,2	A
10 ejemplo de referencia		499,2435	500,3/501,3	C

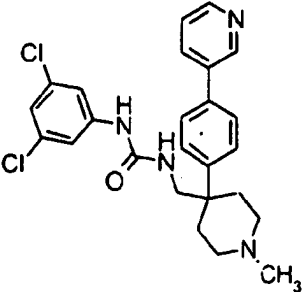
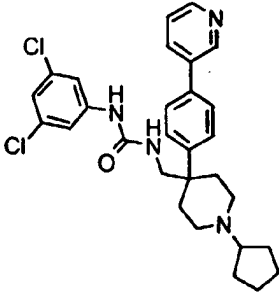
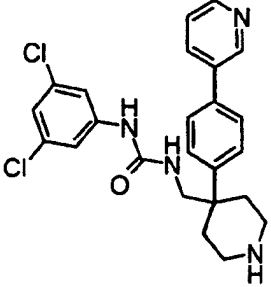
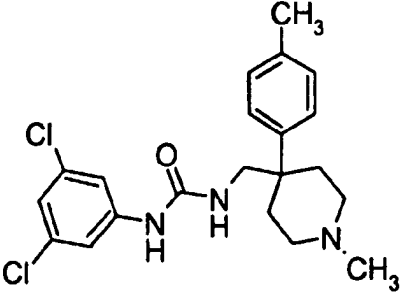
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
11		537,1653	538,2/539,2	C
12 ejemplo de referencia		445,2729	446,3/447,3	C
13 ejemplo de referencia		486,2231	487,2/488,2	B
14		546,1953	547,1/549,1	A

ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
15		463,1218	464,2/466,2	C
16 ejemplo de referencia		477,1374	478,1/480,1	C
17 ejemplo de referencia		474,1622	475,2/477,1	C
18 ejemplo de referencia		532,1102	532,11/533,3	B

ES 2 340 147 T3

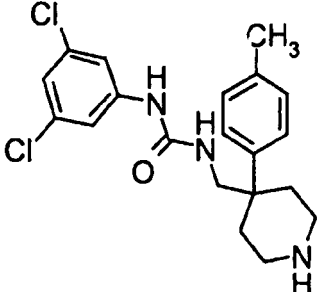
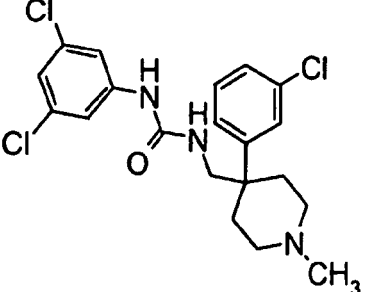
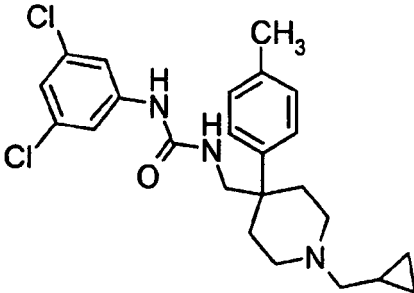
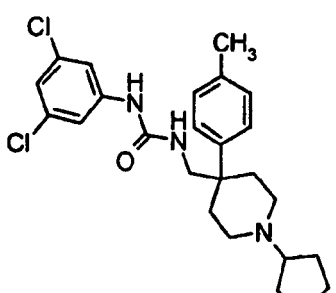
Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
5 10 15 19 ejemplo de referencia		468,1483	469,1/471,0	A
20 ejemplo de referencia		522,1953	523,1/525,2	A
35 40 21 ejemplo de referencia		454,1327	454,8	B
45 50 22 ejemplo de referencia		405,1374	406,1/408,0	C

55

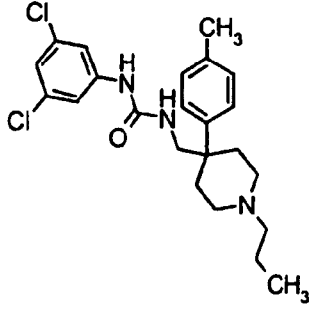
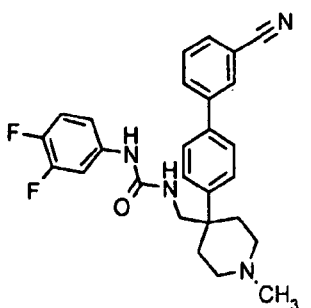
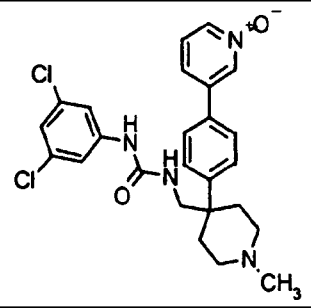
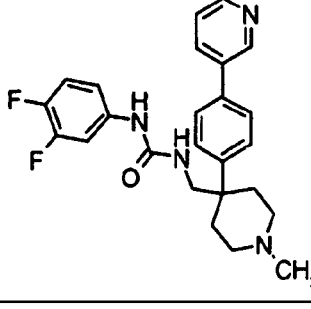
60

65

ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
23 ejemplo de referencia		391,1218	392,0/394,0	C
24 ejemplo de referencia		425,0828	426,0/428,1	C
25 ejemplo de referencia		445,1687	446,1/448,1	C
26 ejemplo de referencia		459,1844	460,2/462,1	C

ES 2 340 147 T3

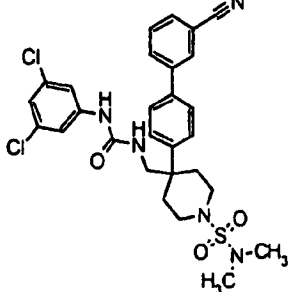
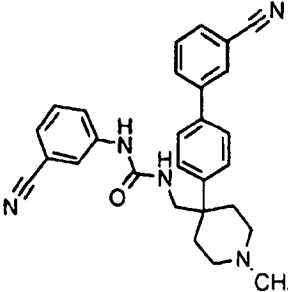
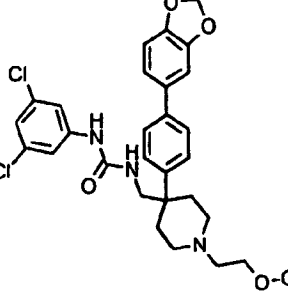
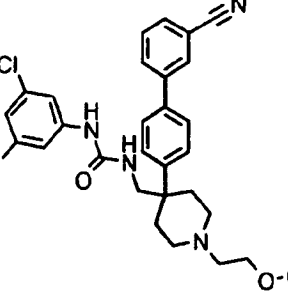
Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
5 10 15 27 ejemplo de referencia		433,1687	434,1/436,2	C
20 25 30 28		460,2074	450,2/451,3	A
35 40 29 ejemplo de referencia		484,1432	484,1/485,1	B
45 50 30 ejemplo de referencia		436,2074	437,3/438,3	B

55

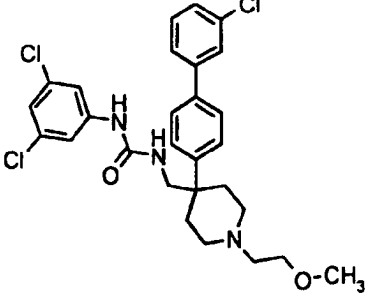
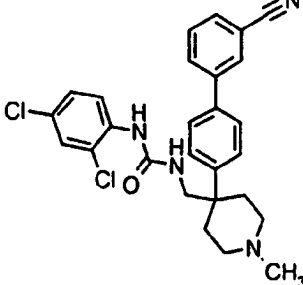
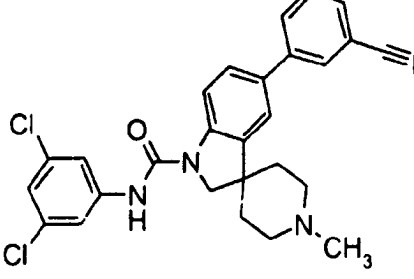
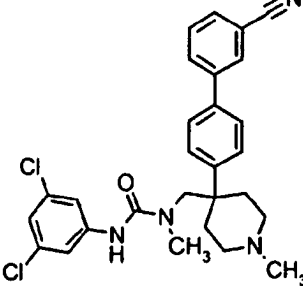
60

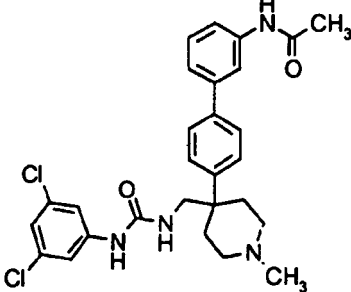
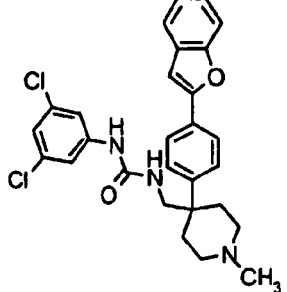
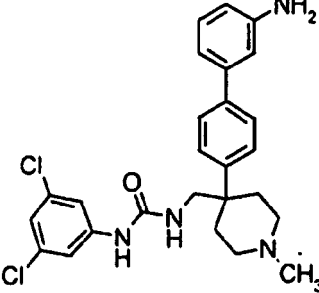
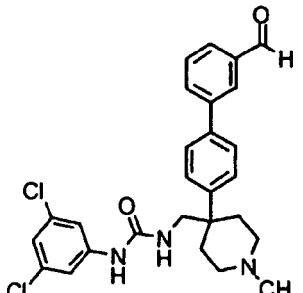
65

ES 2 340 147 T3

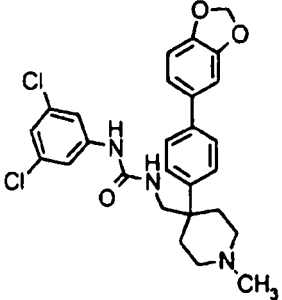
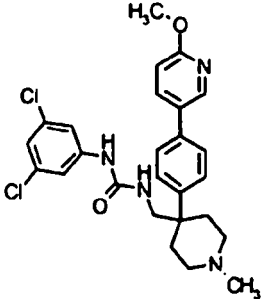
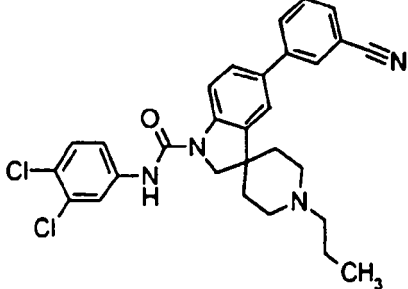
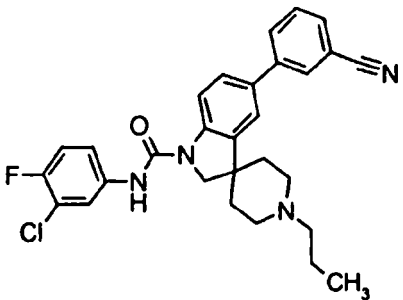
Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
31		585,1368	585,1/586,0	B
32		449,2215	450,2/451,3	A
33 ejemplo de referencia		555,1691	555,1/556,1	B
34		536,1745	536,1/537,2	A

ES 2 340 147 T3

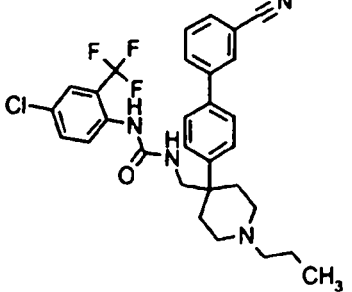
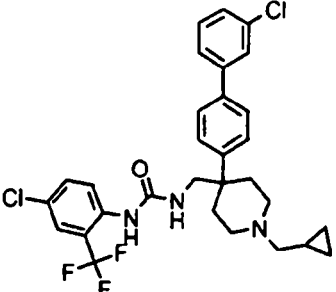
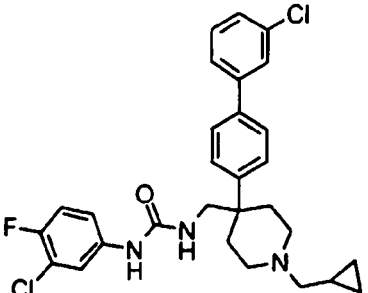
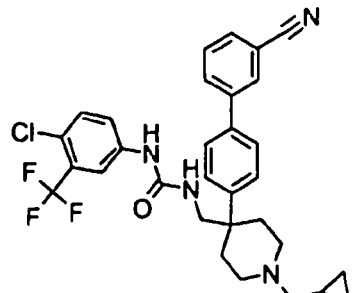
Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
35		545,1403	545,1/546,1	A
36		492,1483	493,1/495,1	B
37 ejemplo de referencia		490,1327	491,2/493,1	B
38		506,1640	507,0/509,1	A

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
39		524,1745	524,1/525,2	A
40 ejemplo de referencia		507,1480	507,1/508,2	C
41		482,1640	482,1/483,1	B
42		495,1480	495,1/496,2	A

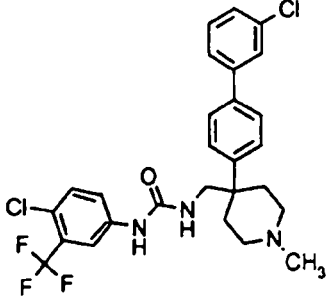
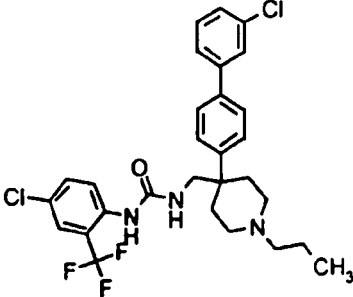
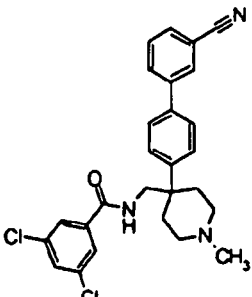
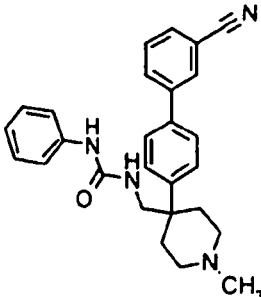
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
43		511,1429	511,1/512,2	A
44 ejemplo de referencia		498,1589	498,1/499,2	B
45 ejemplo de referencia		518,1640	519,2/521,2	C
46 ejemplo de referencia		502,1935	503,2/505,2	C

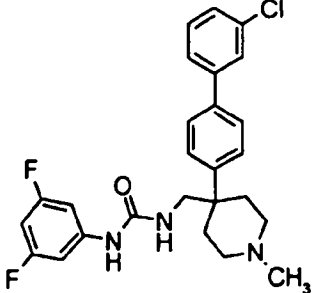
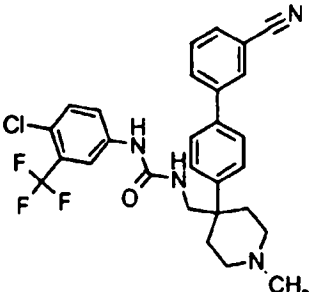
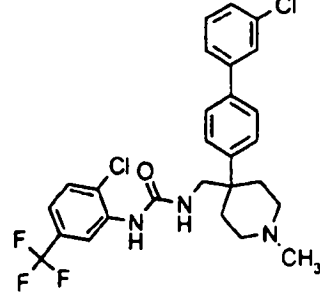
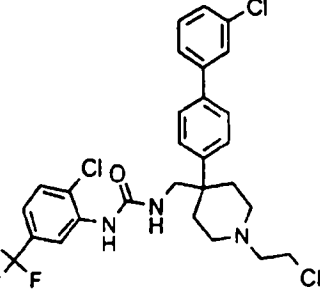
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
47		554,2060	555,2/557,2	B
48		575,1718	576,2/578,2	C
49		525,1750	526,2/528,2	A
50		566,2060	567,2/569,2	A

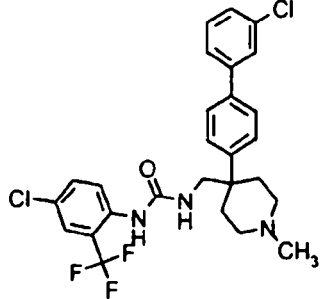
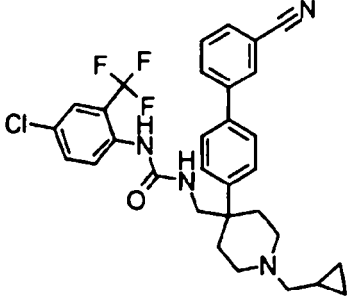
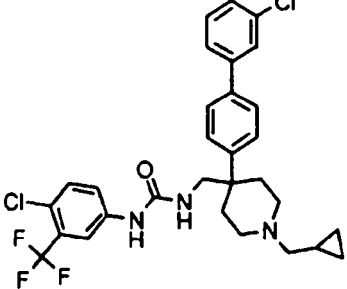
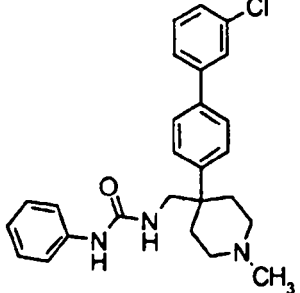
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
51		535,1405	536,2/538,1	A
52		563,1718	564,2/566,2	C
53 ejemplo de referencia		477,1374	478,2/480,2	B
54		424,2263	425,2/426,2	A

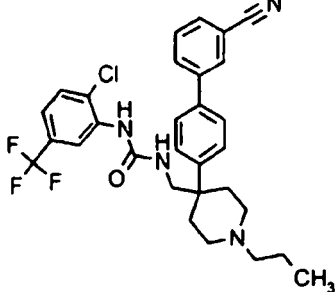
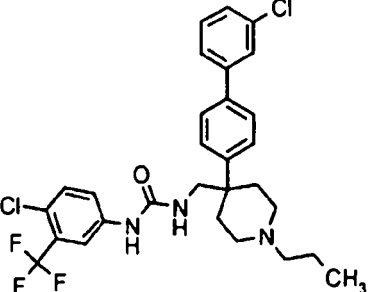
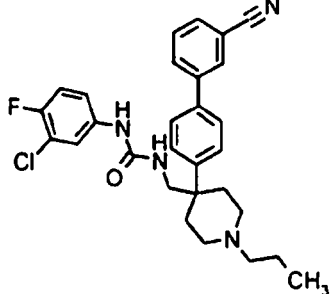
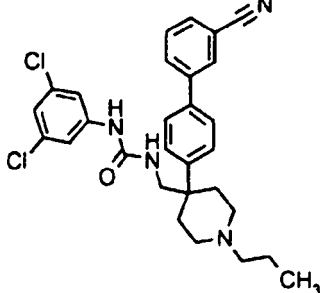
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
55		469,1732	470,2/472,2	A
56		526,1747	527,2/529,2	A
57		535,1405	536,2/538,2	B
58		563,1718	564,2/566,2	C

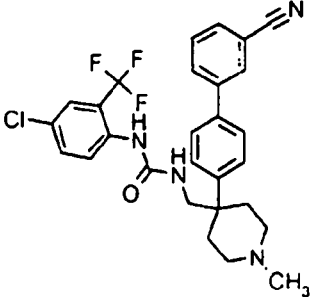
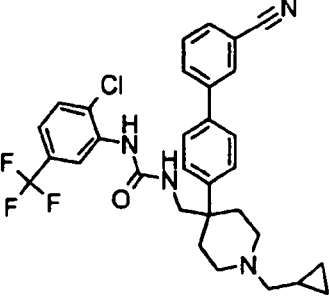
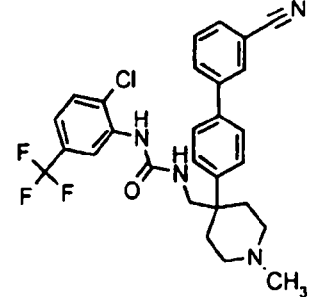
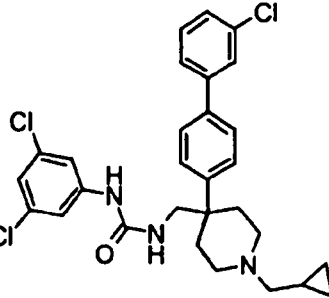
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
59		535,1405	536,1/538,2	C
60		566,2060	567,2/569,2	C
61		575,1718	576,2/578,2	B
62		433,1921	434,2	A

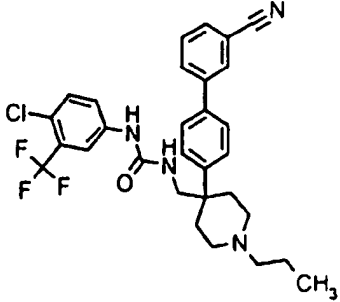
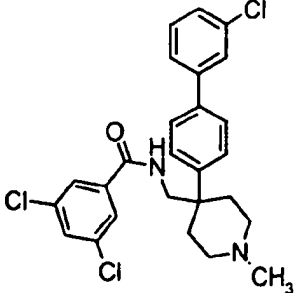
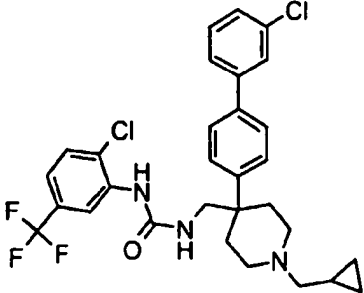
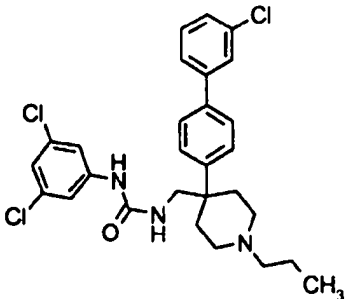
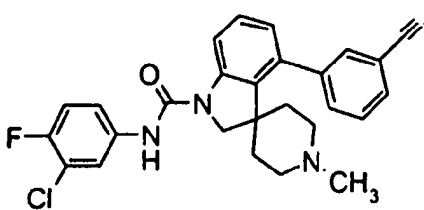
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
63		554,2060	555,2/557,2	B
64		563,1718	564,2/566,2	B
65		504,2092	505,2/507,2	A
66		520,1796	521,2/523,2	A

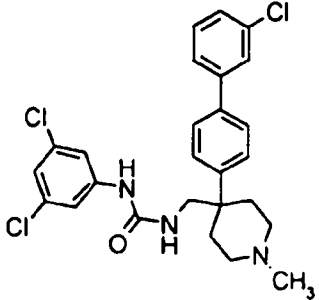
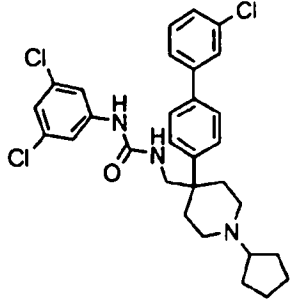
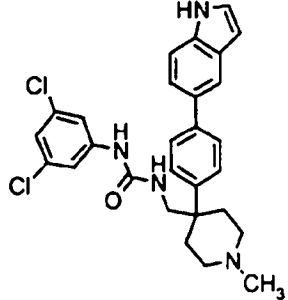
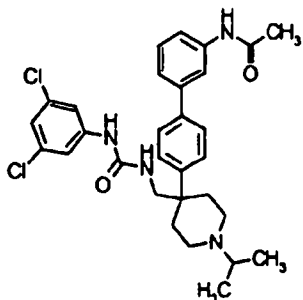
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
67		526,1747	527,2/529,2	C
68		566,2060	567,2/569,2	B
69		526,1747	527,2/529,2	B
70		541,1454	544,1/546,1	A

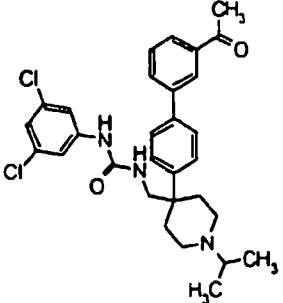
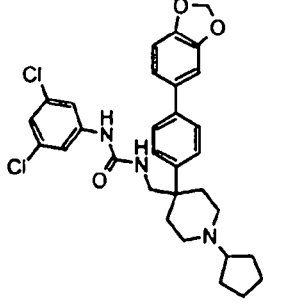
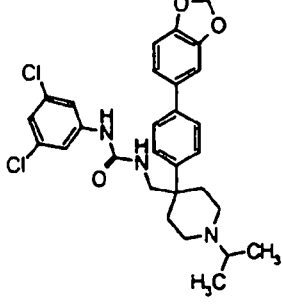
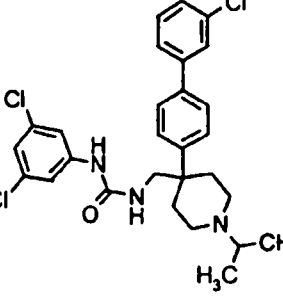
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
71		554,2060	555,2/557,2	A
72 ejemplo de referencia		486,1032	487,2/491,1	C
73		575,1718	576,2/578,2	C
74		529,1454	530,2/534,1	A
75 ejemplo de referencia		474,1622	475,2/477,1	C

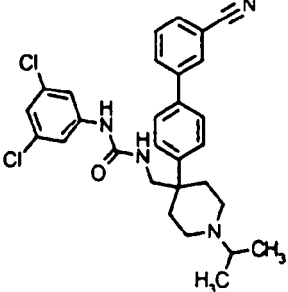
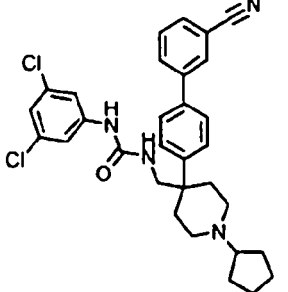
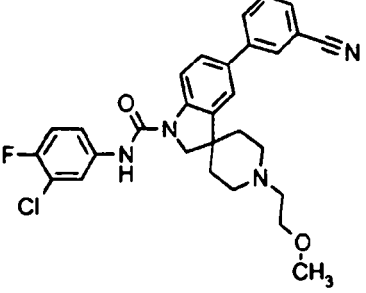
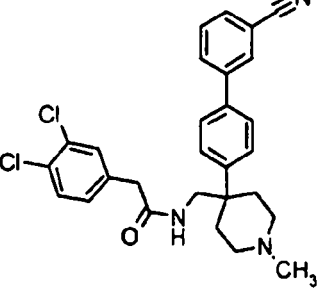
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
76		501,1141	50,1,1/502,2	A
77		555,1611	555,1/556,2	A
78 ejemplo de referencia		506,1640	506,1/507,2	C
79		552,2058	552,2/553,1	A

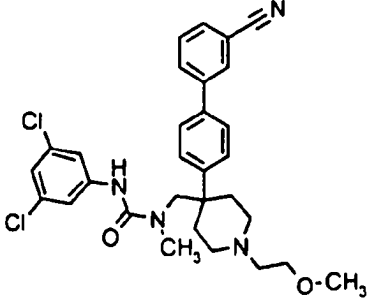
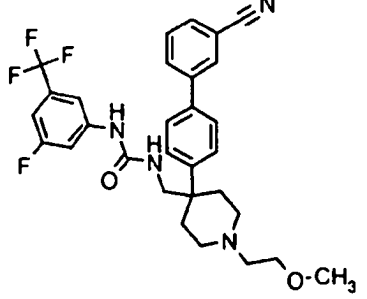
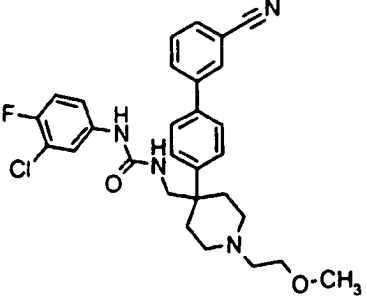
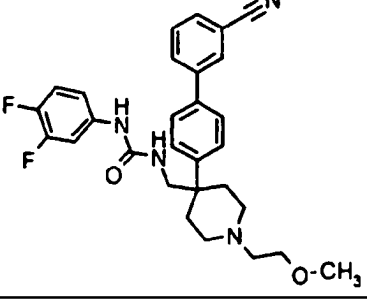
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
80		537,1950	537,1/538,2	B
81		565,1899	565,1/566,2	A
82		539,1742	539,1/540,2	A
83		529,1454	529,1/530,2	A

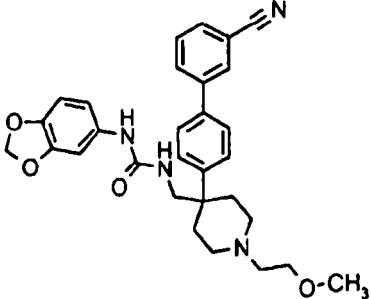
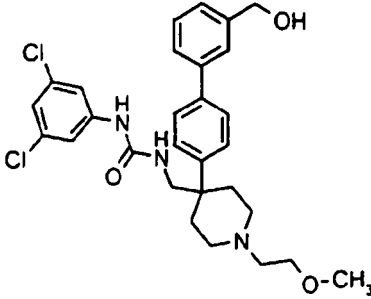
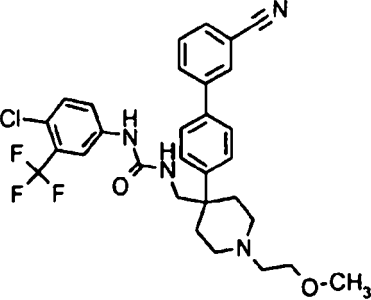
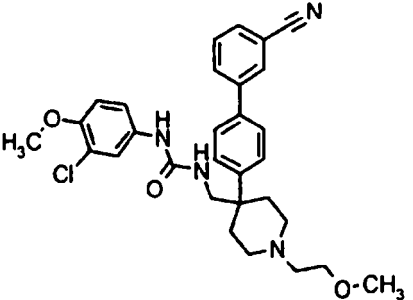
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
84		520,1796	520,1/521,2	A
85		546,1953	546,2/547,3	A
86 ejemplo de referencia		518,1884	519,2/521,2	C
87 ejemplo de referencia		491,1531	492,2/494,2	B

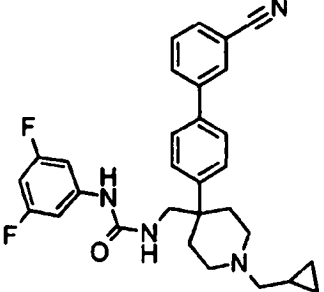
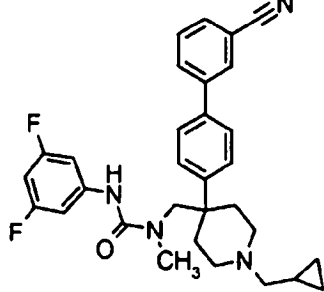
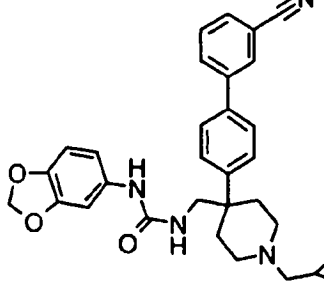
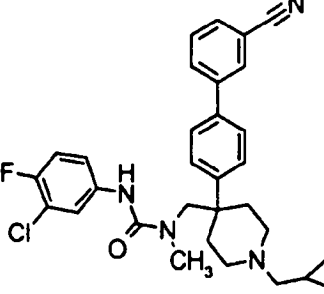
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
88		550,1902	551,1/553,1	A
89		554,2304	554,2/555,2	A
90		520,2041	520,2/521,1	A
91		504,2337	504,2/505,2	A

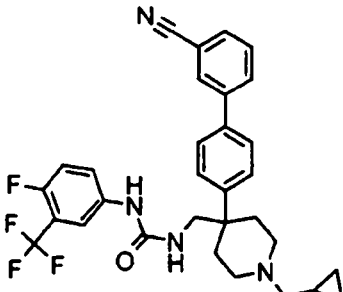
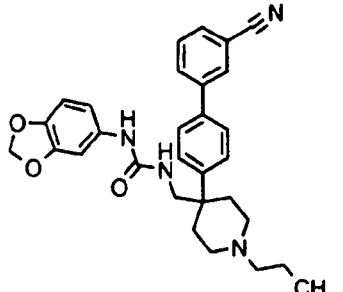
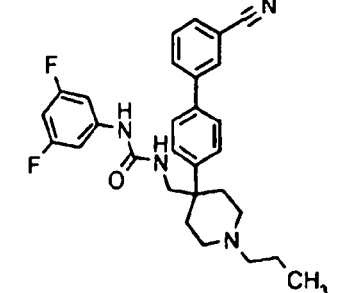
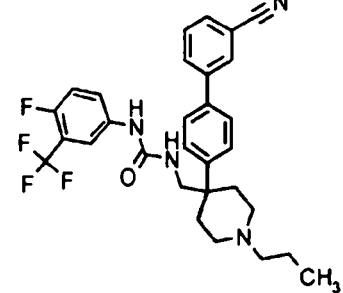
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
92		512,2423	512,2/513,2	A
93		541,1899	541,1/542,1	A
94		570,2009	570,2/571,2	A
95		532,2241	532,2/533,1	B

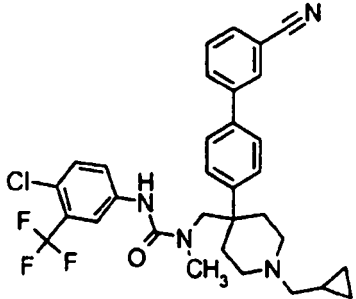
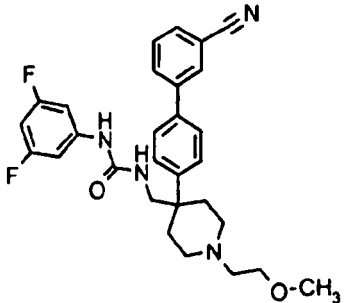
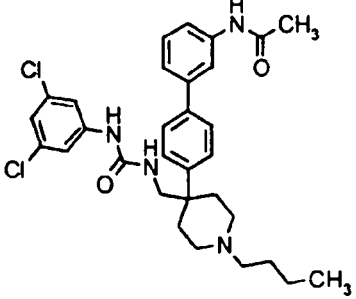
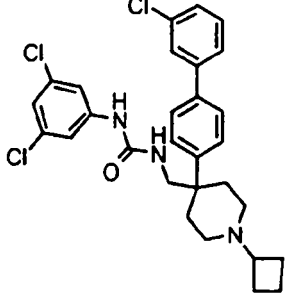
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
96		500,2387	501,3	A
97		514,2544	581,2/583,2	B
98		508,2474	509,2	B
99		530,2248	531,2/533,1	B

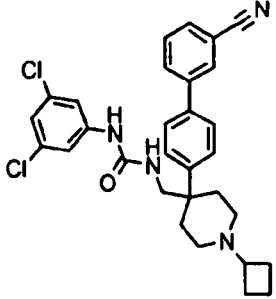
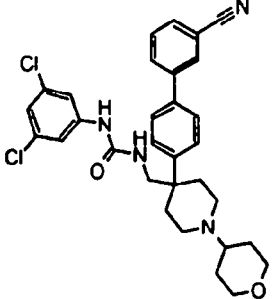
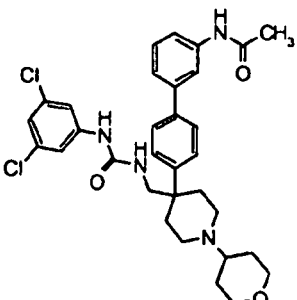
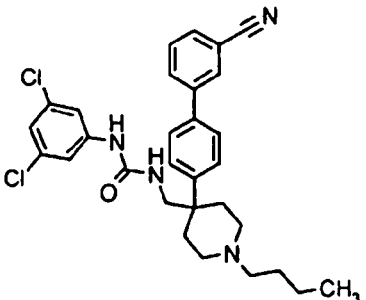
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
100	 <chem>CCN1CCN(CC1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C#N4=CC=C(C=C4)NC(F)(F)F</chem>	550,2355	551,3	A
101	 <chem>CCN1CCN(CC1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C#N4=CC=C(C=C4)NC5=CC=C(C=C5)O6OCOC6</chem>	496,2474	497,2	B
102	 <chem>CCN1CCN(CC1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C#N4=CC=C(C=C4)NC5=CC(=C(C=C5)F)F</chem>	488,2387	489,2	A
103	 <chem>CCN1CCN(CC1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C#N4=CC=C(C=C4)NC(F)(F)F</chem>	538,2355	539,2	A

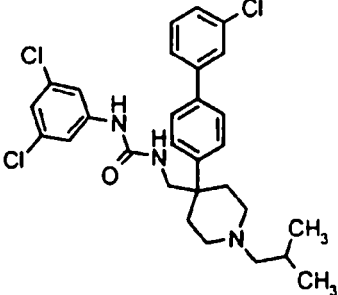
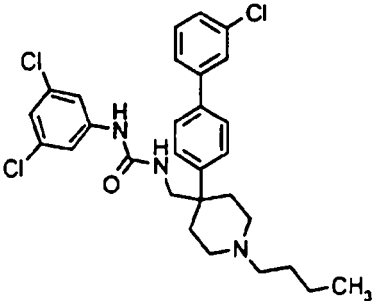
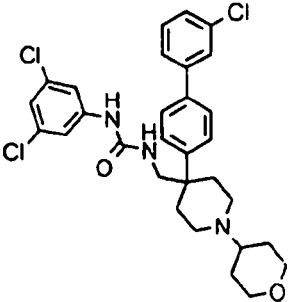
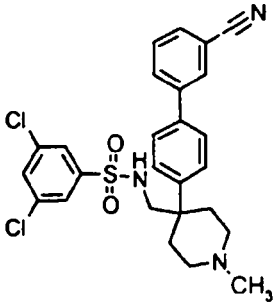
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
104		580,2216	515,2/516,3	B
105		504,2337	504,2/505,2	A
106		566,2215	566,2/567,2	C
107		541,1454	541,1/542,2	C

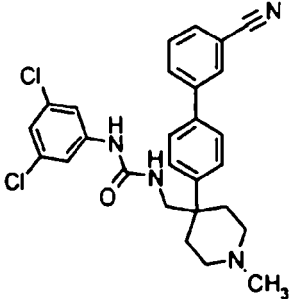
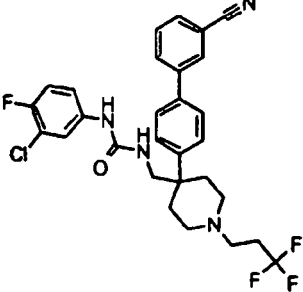
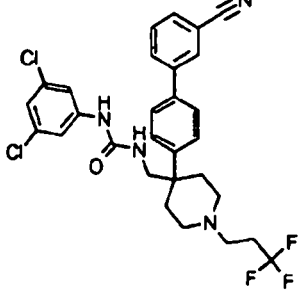
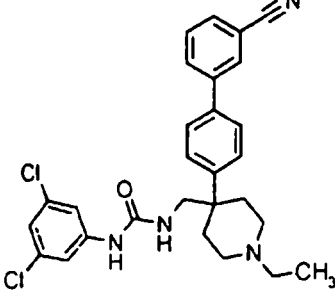
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
108		532,1796	532,1/533,2	B
109		562,1902	562,1/563,1	A
110		594,2164	594,2/595,1	B
111		534,1953	534,2/535,2	B

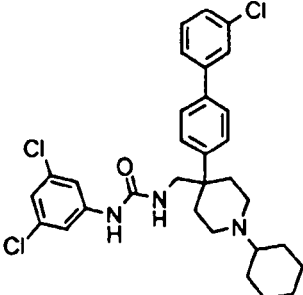
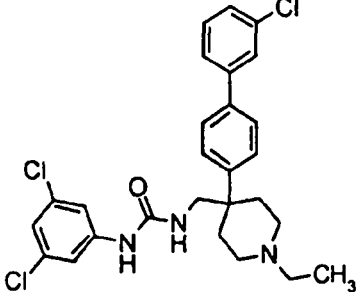
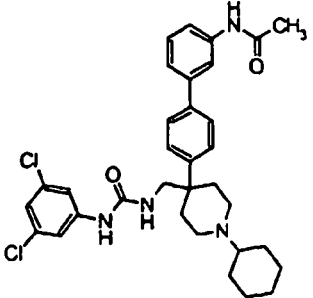
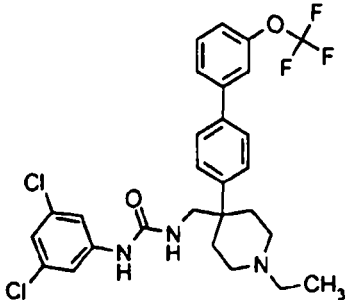
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
112		543,1611	543,1/544,1	B
113		543,1611	543,1/544,1	B
114		571,1560	571,1/572,1	C
115		513,1044	514,2/516,2	C

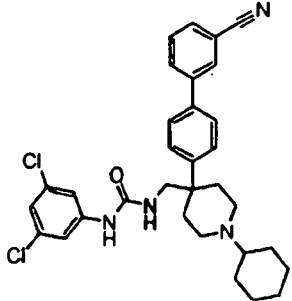
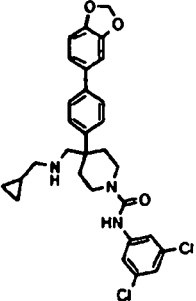
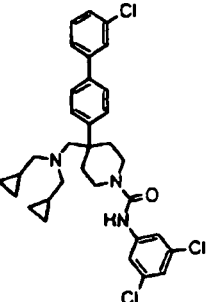
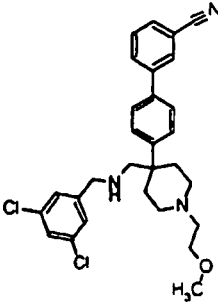
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
116		492,1483	493,2/495,2	A
117		558,1809	559,2/561,2	A
118		574,1514	575,2/577,1	A
119		506,1640	506,1/507,2	A

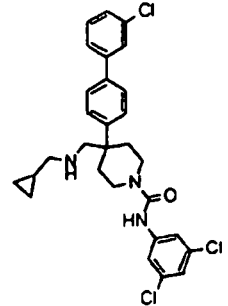
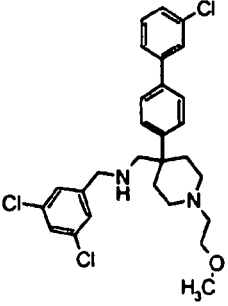
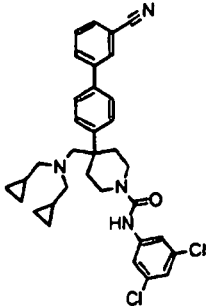
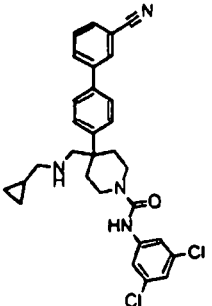
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
120		569,1767	569,1/570,2	A
121		515,1298	515,1/516,1	B
122		592,2371	592,2/593,2	A
123		565,1510	565,1/566,1	B

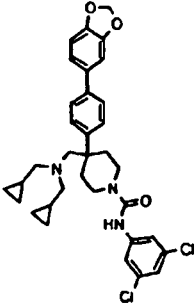
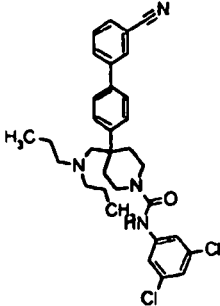
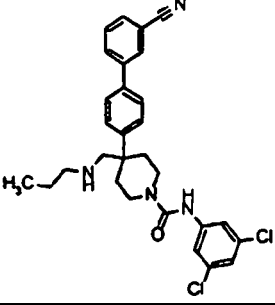
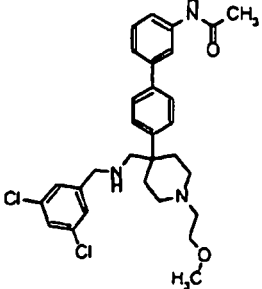
ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
124		560,2109	560,2/561,2	A
125 ejemplo de referencia		551,1742	551,1/552,1	C
126 ejemplo de referencia		595,1924	595,1/596,2	C
127 ejemplo de referencia		507,1844	507,1/508,1	C

ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
5 10 15 128 ejemplo de referencia		541,1454	541,1/542,1	c
20 25 30 129 ejemplo de referencia		516,1502	516,1 /517,1	C
35 40 130 ejemplo de referencia		586,2266	586,2/587,2	C
45 50 55 131 ejemplo de referencia		532,1796	532,18/533, 1	B

ES 2 340 147 T3

Ejemplo	Fórmula Química	MS Exacto, calc.	MS (ESI) encontrado	Actividad
5 10 15 ejemplo de referencia		605,2212	605,2/606,1	C
20 25 30 ejemplo de referencia		562,2266	562,2/563,2	C
35 40 ejemplo de referencia		520,1796	520,1/521,1	B
45 50 ejemplo de referencia		539,2106	539,2/540,1	C

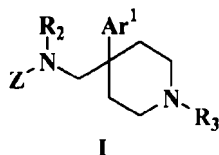
55

60

65

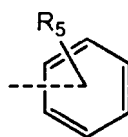
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros y racematos de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general que se muestra en la Fórmula I:



en la que:

Ar¹ se selecciona entre los siguientes restos:

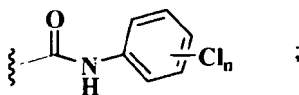


Z es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en R₄SO₂- y R₄N(R^{2'})CO-;

R₂ es H; alquilo; o alquilo sustituido con cicloalquilo;

R^{2'} es H o alquilo;

R₃ es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en H; alquilo; cicloalquilo; alquilo sustituido con cicloalquilo; alquilo sustituido con alcoxi; alquilo sustituido con CF₃; arilalquilo; alquilarilo; tetrahydrofuranoilo; tetrahidropiranoilo; R₈SO₂-; y



n es un número del 1 al 5;

R₄ es fenilo sustituido con R₇ o fenilalquilo sustituido en el fenilo con R₇;

R₅ los números 1-4 que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente entre fenilo sustituido con R₇;

R₇ los números 1-3 que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; halógeno; alquilo; OH; alcoxi; NH₂, NH-alquilo; N(alquil)₂; CN; CF₃; NO₂; CF₃O; -NH-C(O)-alquilo; -CH(O); -metilendioxo; -CH₂OH; benzofuran-2-ilo; -O(alquilo); -C(O)alquilo; y indolilo; y

R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo; arilalquilo; alquilarilo; arilo; -NH(alquilo); y -N(alquil)₂.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho R₅ en Ar¹ está en la posición 4 de dicho Ar₁ con respecto a la unión de Ar¹ a la posición bencílica que se muestra en la Fórmula I.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde dicho R₇ en R₅ está en la posición 3 de R₅, que es fenilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, CN, CF₃, NO₂ y metilendioxo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde R₇ es CN o Cl.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde Z es R₄N(R^{2'})CO-.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde R₂ es H.

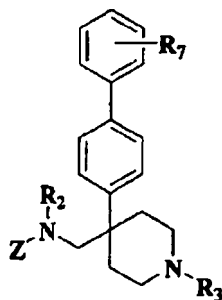
8. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^{2'} es H.

ES 2 340 147 T3

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, tetrahidrofuranoilo y tetrahidropiraniilo.

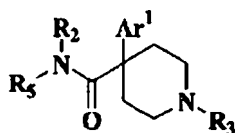
10. El compuesto de la reivindicación 1, donde R_4 es un fenilo sustituido con R_7 , estando R_7 definido en la reivindicación 1.

11. El compuesto de la reivindicación 1 con la estructura:



en la que Z , R_2 , R_3 y R_7 son como se ha definido en la reivindicación 1.

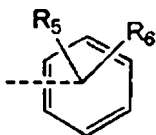
12. Un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros y racematos de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general que se muestra en la Fórmula II:



II

en la que

Ar^1 es



R_5 los números 1-4 que pueden ser los mismos o diferentes y son independientemente fenilo sustituido con R_7 ;

R_6 los números 1-4 que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; halógeno; alquilo; OH; alcoxi; NH_2 ; NH-alquilo; $N(alquilo)_2$; CN; CF_3 ; NO_2 ; y CF_3O ;

y en la que R_2 , n , R_7 y R_8 son como se han definido en la reivindicación 1; y

R_3 es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo; cicloalquilo; alquilo sustituido con cicloalquilo; alquilo sustituido con alcoxi; alquilo sustituido con CF_3 ; alquilarilo; tetrahidrofuranoilo; tetrahidropiraniilo; R_8SO_2 -; y



13. El compuesto de la reivindicación 12, donde Ar^1 es fenilo sustituido con R_5 en la posición 4.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde dicho R_7 está en la posición 3 de dicho fenilo.

15. El compuesto de la reivindicación 12, donde R_7 es CN o Cl.

16. El compuesto de la reivindicación 12, donde R_2 es H.

ES 2 340 147 T3

17. El compuesto de la reivindicación 12, donde R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, tetrahidrofuranoilo y tetrahidropiraniolo.

18. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo al menos un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 12.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18 para uso en el tratamiento de la obesidad.

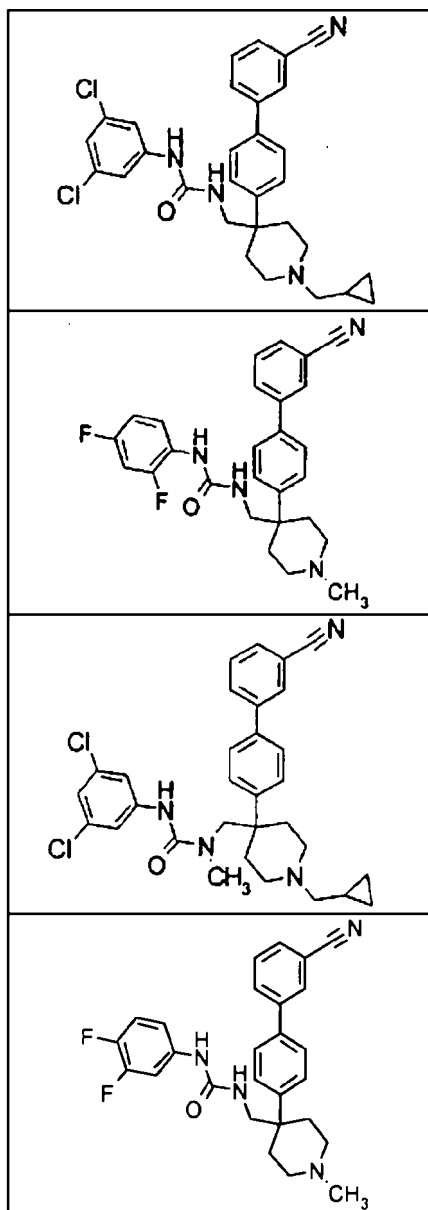
20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19 que comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. Uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 12 para la preparación de un medicamento para tratar la obesidad.

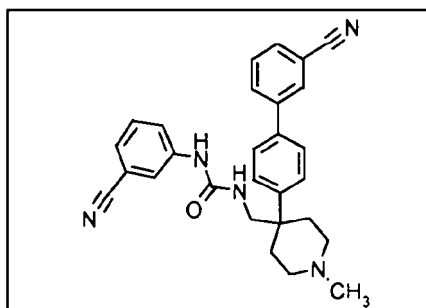
22. El uso de la reivindicación 21, donde dicho medicamento es para administración oral.

23. El uso de la reivindicación 21, donde dicho medicamento es para administración subcutánea.

24. Un compuesto de la reivindicación 1 que muestra actividad moduladora de MCH, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros y racematos de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, estando dicho compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en compuesto con las estructuras que se indican a continuación:

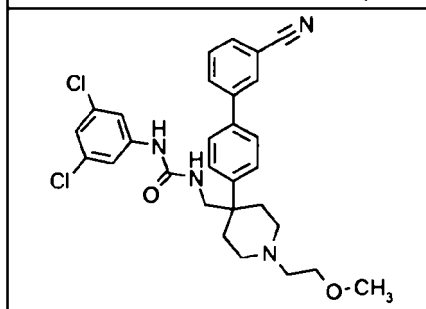


5



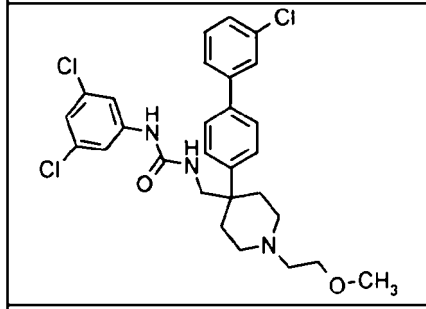
10

15



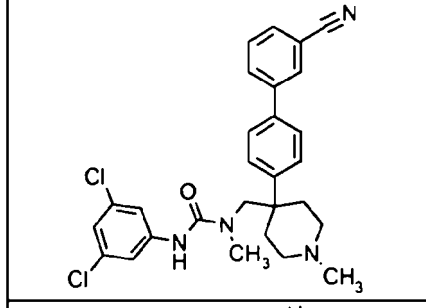
20

25



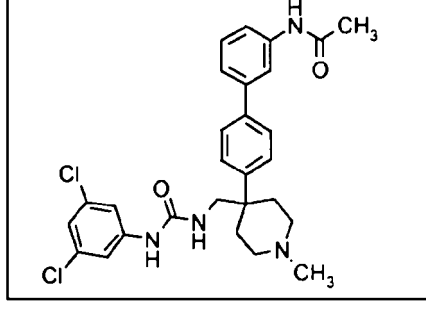
30

35



40

45



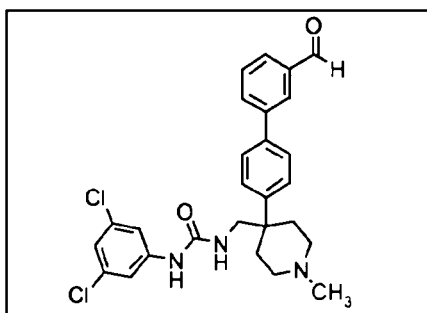
50

55

60

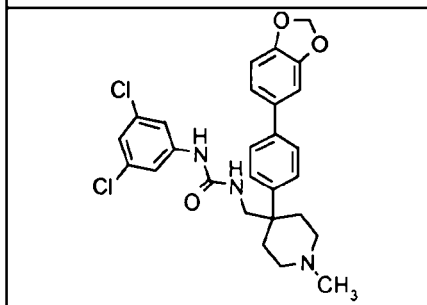
65

5



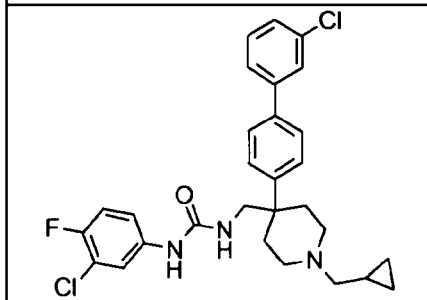
10

15



20

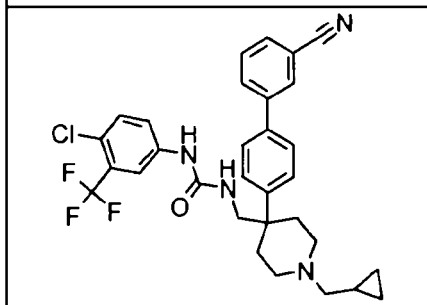
25



30

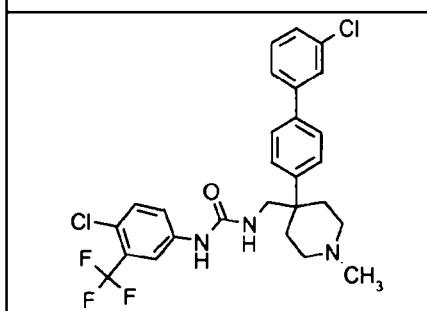
35

40



45

50

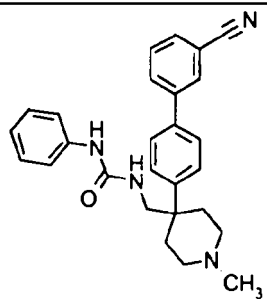


55

60

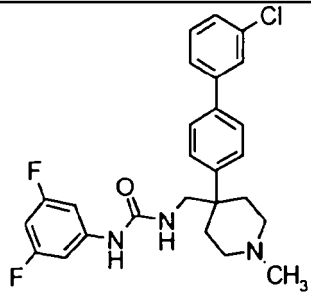
65

5



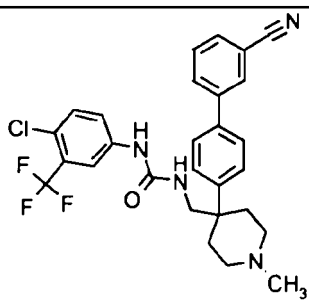
10

15



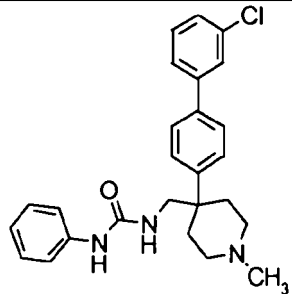
20

25



30

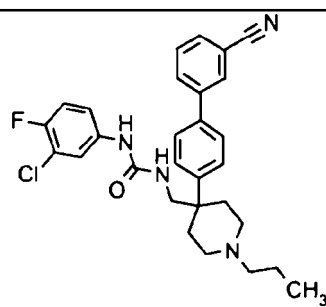
35



40

45

50

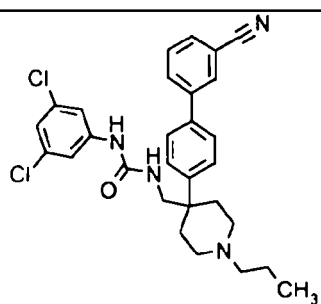


55

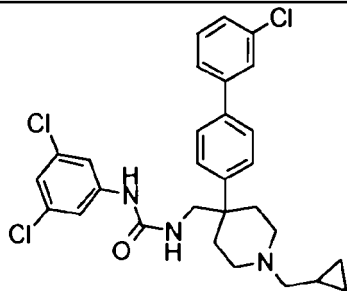
60

65

5



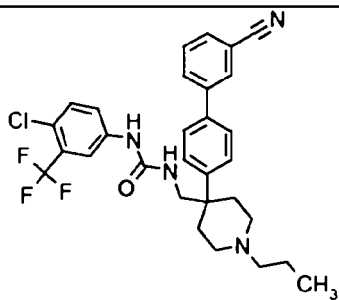
10



15

20

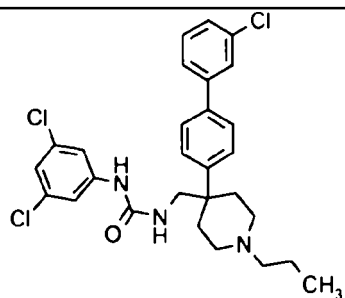
25



30

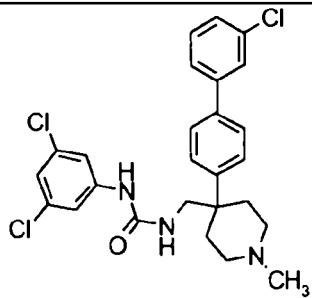
35

40



45

50



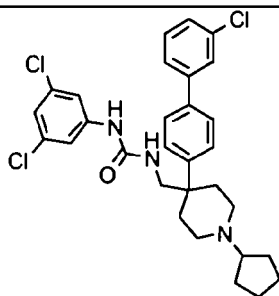
55

60

65

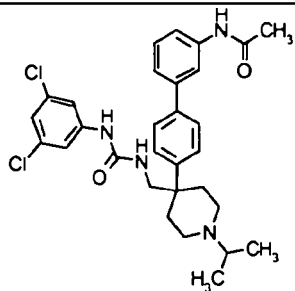
ES 2 340 147 T3

5



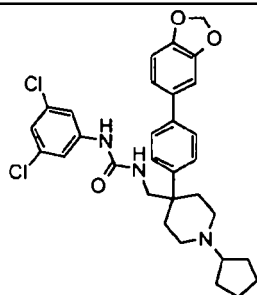
10

15



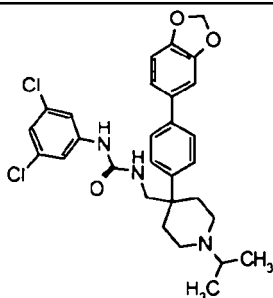
20

25



30

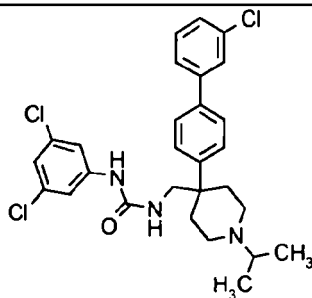
35



40

45

50



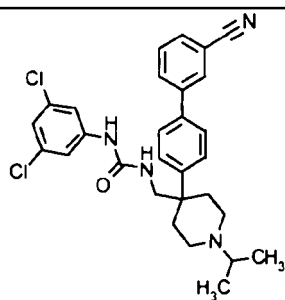
55

60

65

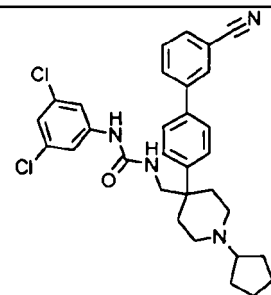
ES 2 340 147 T3

5



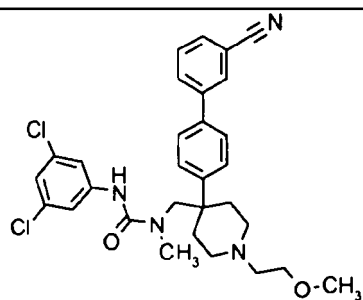
10

15



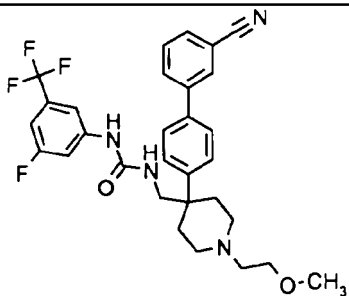
20

25



30

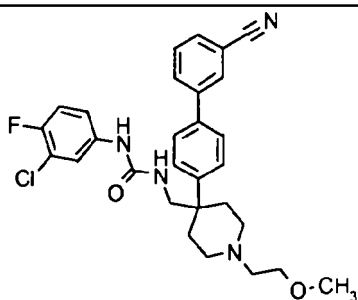
35



40

45

50

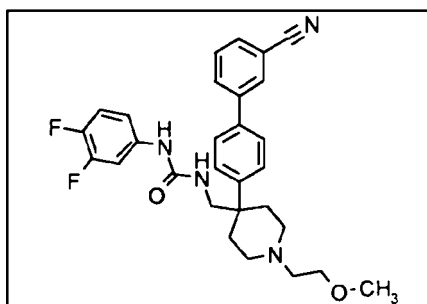


55

60

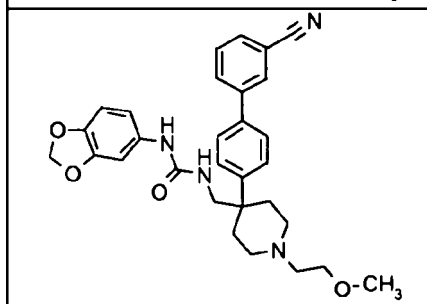
65

5



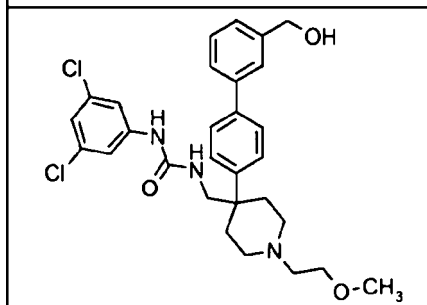
10

15



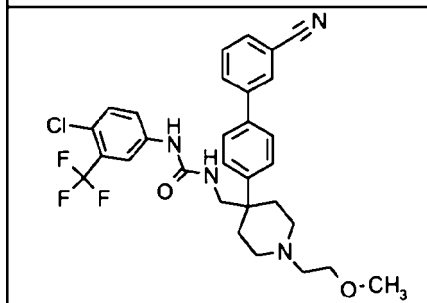
20

25



30

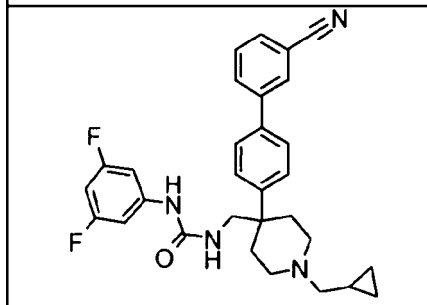
35



40

45

50



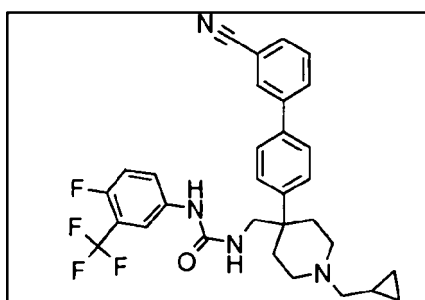
55

60

65

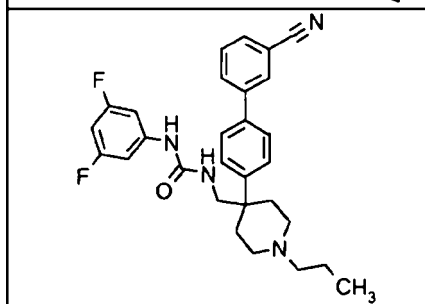
ES 2 340 147 T3

5



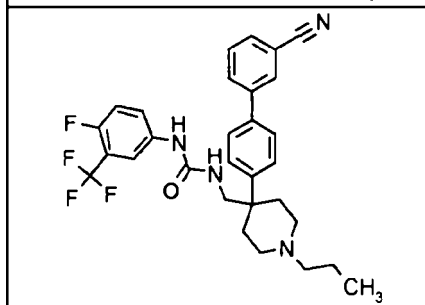
10

15



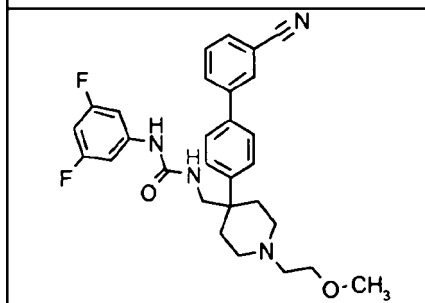
20

25



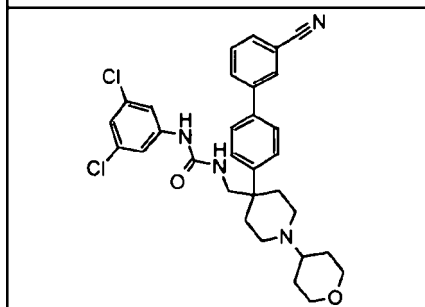
30

35



40

45



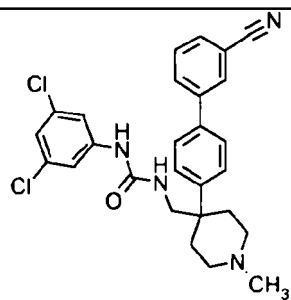
50

55

60

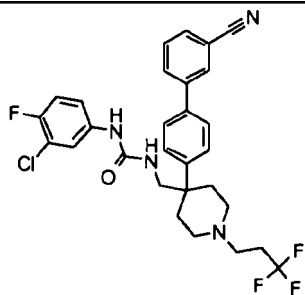
65

5



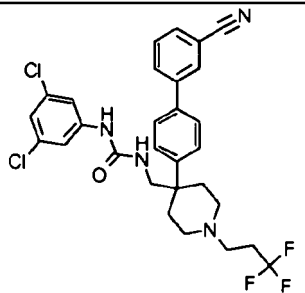
10

15



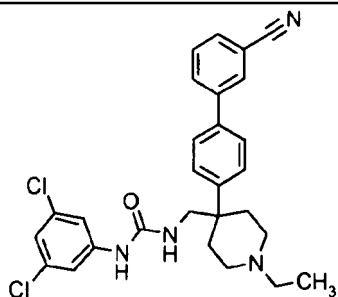
20

25



30

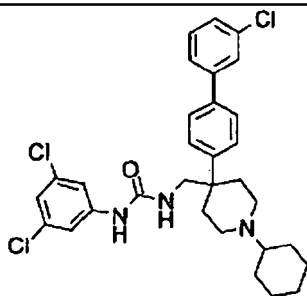
35



40

45

50



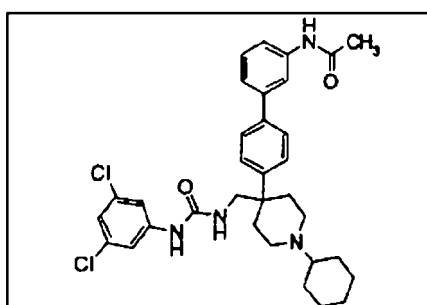
55

60

65

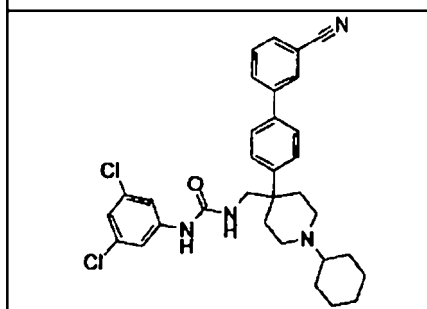
5

10



15

20



25

25. Una composición farmacéutica para tratar la obesidad, comprendiendo dicha composición cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un compuesto de la reivindicación 24 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

35

40

45

50

55

60

65