



Industri
SUPERIN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-101069- -00000-0000

Fecha: 2013-04-19 15:12:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 265

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPUESTO DERIVADO DE
CICLOHEXANO

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07D 213/64

71. SOLICITANTE: DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO: Tokyo, Japón.

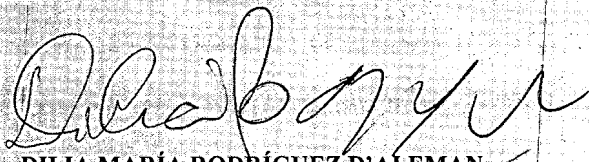
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-101069- -00000-0000 Fecha: 2013-04-19 15:12:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 265
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/JP2011/071830 Fecha 26 de Septiembre de 2011			
Publicación Internacional No. WO 2012/043445 A1 Fecha 05 de Abril de 2012			
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTO DERIVADO DE CICLOHEXANO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 213/64		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
DAIICHI SANKYO COMPANY,LIMITED			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Tokyo 103-8426, CORREO ELECTRONICO:			
PAÍS DE RESIDENCIA: Japón LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Japón			
7	INVENTOR (ES) VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088
CIUDAD	Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co
PAÍS	Colombia		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Japón		JP	2010-215403
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2010/09/27

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 13-0230398// 13-035362	Fecha 07/03/2013 16/04/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.R. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☐ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

ANEXO INVENTORES

1.) TODA, Narihiro

(C/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

2.) MATSUI, Satoshi

(C/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

3.) SHIDA, Takeshi

(C/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

4.) KATAGIRI, Takahiro

(C/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

5.) IWAMOTO, Mitsuhiro

(C/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

6.) ASHIDA, Shinji

(C/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

7.) YAMAZAKI, Mami

(C/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón).

COMPUESTO DERIVADO DE CICLOHEXANO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un compuesto derivado de ciclohexano novedoso que tiene actividad farmacológica, un método para elaboración del mismo, una composición farmacéutica que contiene el mismo y el uso del mismo para tratar diversos trastornos.

Adicionalmente, puesto que el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención tiene actividad agonista para el receptor acoplado a proteína G (GPR, por sus siglas en inglés) 38, se proporciona el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso como un agente terapéutico o profiláctico para una condición o un trastorno mediado por GPR 38. En particular, la invención proporciona el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso como un agente terapéutico y/o profiláctico, para trastornos gastrointestinales que se asocian con hipomotilidad, por ejemplo, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD, por sus siglas en inglés) (particularmente enfermedad de reflujo no erosivo (NERD, por sus siglas en inglés)), dispepsia funcional (FD, por sus siglas en inglés), trastornos de intestino funcional tal como síndrome de intestino irritable (particularmente síndrome de intestino irritable con constipación (IBS-C, por sus siglas en inglés)), gastroparesis diabética, constipación (particularmente constipación funcional), disfunción del intestino inducida por opioides, íleo paralítico, parálisis gastrointestinal post-quirúrgica (particularmente obstrucción intestinal post-

000000

quirúrgica), síntomas gastrointestinales asociados con escleroderma, etc., (preferiblemente, un agente terapéutico y/o profiláctico para trastornos de intestino funcional tal como IBS-C, gastroparesis diabética y constipación), y además
5 como un auxiliar farmacéutico para uso en el pretratamiento de examen de rayos X con edema de bario por lavado intestinal bucal.

Además, la invención se relaciona con un agente profiláctico o terapéutico para las enfermedades descritas en lo
10 anterior que contiene el compuesto de la invención como un ingrediente activo, una composición para evitar o tratar las enfermedades descritas en lo anterior que contiene el compuesto como un ingrediente activo, el uso del compuesto para elaborar el producto farmacéutico para evitar o tratar las enfermedades
15 descritas en lo anterior y un método para evitar o tratar las enfermedades descritas en lo anterior, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente eficaz del compuesto a un mamífero (preferiblemente un humano).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 GPR38 es un siete receptor acoplado proteína G transmembranal que tiene alta afinidad por el péptido motilina y un agonista de GPR38 se considera que emite la actividad de motilina.

Un método para medir la actividad agonista de
25 GPR38, un compuesto de peso molecular bajo que tiene actividad agonista de GPR38 y la utilidad del compuesto en el tratamiento de trastornos gastrointestinales se conocen de manera general y se describen en los documentos de patentes 1 a 3, etc.

Además un método para evaluar trastornos

gastrointestinales en conejos mediante una prueba utilizando un aparato Magnus también se conoce de manera general y se describe en el documento que no es de patente 1, etc.

DOCUMENTOS DE LA TECNICA ANTERIOR

DOCUMENTOS DE PATENTE

Documento de patente 1: WO 2008/729 (que corresponde a las publicaciones de E.U.A. números 2008/27065 y 2009/192160)

Documento de patente 2: WO 2007/144400 (que corresponde a la publicación de E.U.A. número 2009/131453)

Documento de patente 3: WO 2009/68552 (que corresponde a la publicación de E.U.A. número 2010/0256364)

Documento que no es de patente

Documento no de patente 1: Pharmacology, 79(3), pp. 137-148, 2007.

SUMARIO DE LA INVENCION

Problemas a ser resueltos por la invención

Los presentes inventores han realizado estudios intensos y como resultado han encontrado que un compuesto representado por la fórmula (I) descrita más adelante inesperadamente tienen excelente actividad agonista de GPR38 en base en su estructura química específica y además tiene excelentes propiedades físicas como una preparación farmacéutica tal como estabilidad, y por lo tanto se puede utilizar en un producto farmacéutico el cual es inocuo y útil como un agente profiláctico o terapéutico para condiciones patológicas o enfermedades asociadas con trastornos gastrointestinales, etc. De esta manera, la invención se ha completado en base en estos hallazgos.

Esto es, la invención es útil como un agente

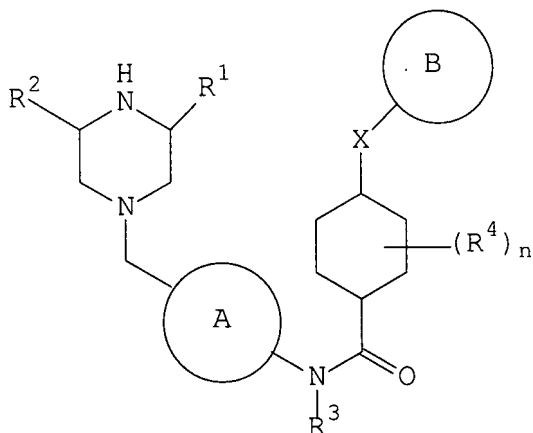
000005

profiláctico o terapéutico para enfermedades tales como trastornos gastrointestinales asociados con hipomotilidad, por ejemplo, GERD, FD, trastornos de intestino funcional tal como síndrome de intestino irritable, gastroparesis
5 diabética, constipación, disfunción del intestino inducida por opioides, íleo paralítico, parálisis gastrointestinal post-quirúrgica, síntomas gastrointestinales asociados con escleroderma, etc., y además como un auxiliar farmacéutico para uso en el pretratamiento de examen por rayos X con enema
10 de bario por lavado intestinal bucal.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se relaciona con:

(1) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable
15 del mismo:



(I)

[en donde A representa un grupo fenileno (el grupo
25 fenileno opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y un átomo de halógeno); B representa un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos el cual puede ser igual o diferente y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno

000006

y azufre (el grupo heterocíclico opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente), un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono (el grupo arilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente) o un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono (el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente); R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R^3 representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi (de 1 a 3 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno; N representa un número entero de 1 a 4; X representa metileno, -O-, -NH-, -N(alquil de 1 a 3 átomos de carbono)-, -C(=O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂) o un enlace sencillo; y

el grupo α sustituyente consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono [el grupo alquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo (el grupo aminocarbonilo opcionalmente puede estar sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan de un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcoxi (de 1

000007

a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), un grupo carbamido el cual opcionalmente puede estar sustituido con uno a tres grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono el cual
5 opcionalmente puede estar sustituido con un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acil(de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono alifático, un grupo amidoxi el cual opcionalmente puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un
10 grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4
15 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre], un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono [el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo
20 alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo haloalquilo
25 opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de

000008

carbono (el grupo hidroxialquilo opcionalmente puede estar
sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo
carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de
carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que
5 contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o
diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre),
un grupo alcoxi (de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6
átomos de carbono (el grupo alcoxialquilo opcionalmente puede
estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un
10 grupo hidroxil, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un
grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
aminocarbonilo el cual opcionalmente puede estar sustituido
con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo,
un grupo alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un
15 grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4
heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se
seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo
heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4
heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se
20 seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo
aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1
a 6 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi de 1 a 6 átomos de
carbono, un grupo hidroxialcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
un grupo ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo
25 alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un
grupo alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
hidroxil, un grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono,
un grupo amino, un grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de
carbono, un grupo cicloalquilamino de 3 a 10 átomos de
carbono, un grupo dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

000009

un grupo alcoxiamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo dialquilaminosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono];

(2) el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el inciso (1) anterior, en donde A es un grupo fenileno el cual puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

(3) el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con los incisos (1) o (2) anteriores, en donde B es un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre (el grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente) o un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono (el grupo arilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente);

(4) el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con los incisos (1) o (2) anteriores, en donde B es un grupo piridilo el cual puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente o un grupo fenilo el cual puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente;

(5) el compuesto o la sal farmacológicamente

000010

aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los incisos (1) a (4) anteriores, en donde R^1 es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

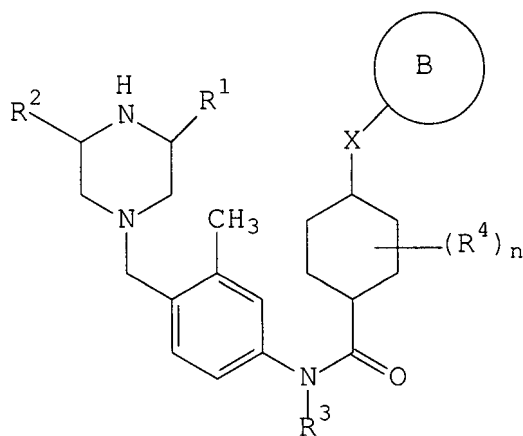
(6) el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los incisos (1) o (5) anteriores, en donde R^2 es un átomo de hidrógeno;

(7) el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los incisos (1) a (6) anteriores, en donde R^3 es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

(8) el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los incisos (1) a (7) anteriores, en donde R^4 es un átomo de hidrógeno.

(9) el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los incisos (1) a (8) anteriores, en donde X es -O- o -NH-;

(10) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (IA) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(IA)

[en donde B representa un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de

000011

5 nitrógeno, oxígeno y azufre (el grupo heterocíclico
opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se
seleccionan del grupo α sustituyente), un grupo arilo de 6 a
10 átomos de carbono (el grupo arilo opcionalmente puede
10 estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del
grupo α sustituyente) o un grupo cicloalquilo de 3 a 10
átomos de carbono (el grupo cicloalquilo opcionalmente puede
estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del
grupo α sustituyente); R^1 representa un átomo de hidrógeno o
15 un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R^2 representa un
átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de
carbono; R^3 representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono,
un grupo alcoxi (de 1 a 3 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 3
15 átomos de carbono o un grupo hidroxialquilo de 1 a 3 átomos
de carbono; R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo
alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno; n
representa un número entero de 1 a 4; X representa metileno,
-O-, -NH-, N(alquil de 1 a 3 átomos de carbono)-, -C(=O)-,
20 -S-, -S(O)-, -S(O₂) o un enlace sencillo; y

 el grupo α sustituyente consiste de un átomo de
halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
[el grupo alquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1
a 3 grupos que se seleccionan de un grupo acilo alifático de
25 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo
alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
aminocarbonilo (el grupo aminocarbonilo opcionalmente puede
estar sustituido con 1 o 2 grupos que se seleccionan de un
grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcoxi (de 1

000012

a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), un grupo carbamido el cual opcionalmente puede estar sustituido con uno o tres grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono el cual
5 opcionalmente puede estar sustituido con un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acil(de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono alifático, el grupo amidoxi el cual opcionalmente puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un
10 grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4
15 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono (el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo
20 alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo haloalquilo
25 opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el

000013

grupo hidroxialquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de

5 nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo alcoxi (de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo alcoxialquilo opcionalmente está sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo hidroxí, un grupo alcoxi de 1 a 6

10 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo el cual opcionalmente puede estar sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene

15 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminoalquilo de 1 a 6

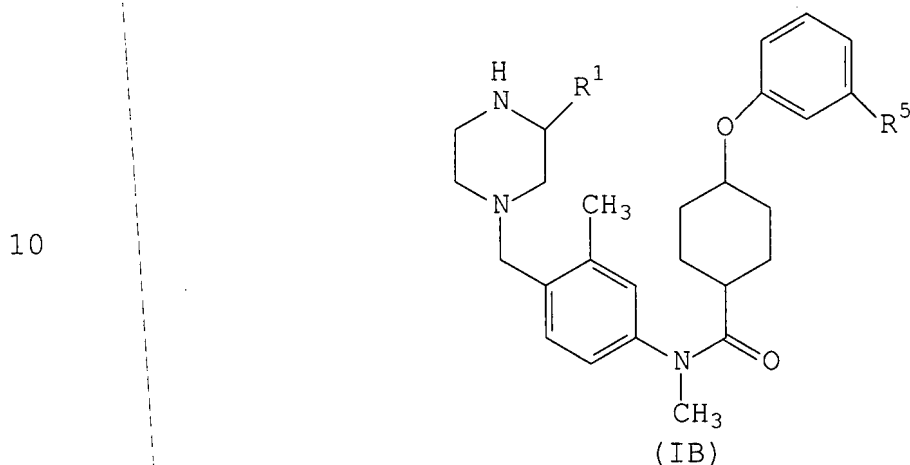
20 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6

25 átomos de carbono, un grupo hidroxí, un grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilamino de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxiamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo

000014

ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo dialquilaminosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono];

(11) un compuesto representado por la siguiente
5 fórmula general (IB) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



[en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo
15 alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R⁵ representa un grupo que se selecciona de un grupo α sustituyente; y

el grupo α sustituyente consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono [el grupo alquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3
20 grupos que se seleccionan de un grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo (el grupo aminocarbonilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 grupos que se seleccionan de un
25 grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcoxi(de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), un grupo carbamido el cual opcionalmente puede estar sustituido con uno a tres grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de

000015

carbono el cual opcionalmente puede estar sustituido con un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acil (de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono alifático, un grupo amidoxi el cual opcionalmente puede estar

5 sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo

10 carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre], un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono [el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3

15 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo

20 haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo haloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10

25 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo hidroxialquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que

contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo alcoxi (de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo alcoxialquilo
5 opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo el cual opcionalmente puede estar sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un
10 grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que
15 contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoxi de 1 a 6
20 átomos de carbono, un grupo ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1
25 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilamino de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcóxiamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo dialquilaminosulfonilo de 1 a 6

000017

átomos de carbono y un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono];

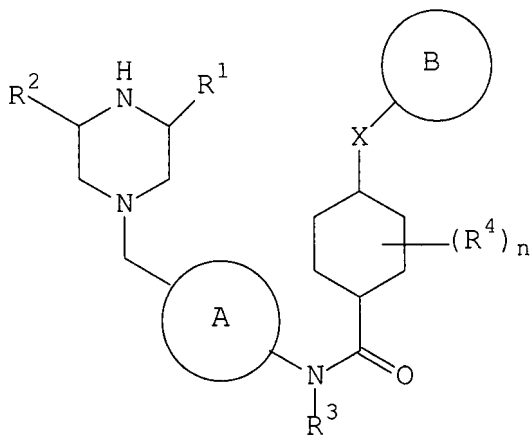
(12) el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con (10) u (11)

5 anteriores, en donde R^1 es un grupo metilo;

(13) el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (11) o (12) anteriores, en donde R^5 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono [el grupo alquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3
10 grupos que se seleccionan de un grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo (el grupo aminocarbonilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos que se seleccionan de un
15 grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcoxi(de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), un grupo carbamido el cual opcionalmente puede estar sustituido con uno a tres grupos alquilo de 1 a 6 átomos de
20 carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono el cual opcionalmente puede estar sustituido con un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acil(de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono alifático, un grupo amidoxi el cual opcionalmente puede estar
25 sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4

heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre], un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono [el grupo hidroxialquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre) o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo alcóxialquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo hidroxí, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo el cual opcionalmente puede estar sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre);

(14) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(I)

000019

[en donde A representa un grupo fenileno (el grupo fenileno opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y un átomo de halógeno); B representa un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre (el grupo heterocíclico opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente), un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono (el grupo arilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente) o un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono (el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente); R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R³ representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi (de 1 a 3 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno; n representa un número entero de 1 a 4; X representa metileno, -O-, -NH-, -N(alquil de 1 a 3 átomos de carbono)-, -C(=O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂) o un enlace sencillo; y

el grupo α sustituyente consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono [el grupo alquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3

000020

grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo
alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo
heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4
heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se
5 seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo
cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono (el grupo
cicloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3
grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo
alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo
10 heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4
heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se
seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre], un grupo
haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono [el grupo haloalquilo
opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se
15 seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo
de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10
miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden
ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno,
oxígeno y azufre), un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de
20 carbono (el grupo hidroxialquilo puede opcionalmente estar
sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo
carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de
carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que
contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o
25 diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y
azufre), un grupo alcoxi (de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo alcoxialquilo
opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se
seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo
de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10

000021

miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales
5 o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ariloxi de 6 a 10 átomos de
10 carbono, un grupo alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxil, un grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilamino de 3 a 10
15 átomos de carbono, un grupo dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxiamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo dialquilaminosulfonilo de 1 a 6
20 átomos de carbono y un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono];

(15) trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida, trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida, trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida, trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida, trans-4-[3-(2-hidroxietil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-

25

000022

metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexancarboxamida, [3-
([trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acetato de
etilo, ácido [3-([trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-
5 metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)-
fenil]acético, [3-([trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-
metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}-
oxi)fenil]acetato de isopropilo, o una sal farmacológicamente
aceptable del mismo.

- 10 (16) trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]-
fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida, trans-4-([3-[(2-
hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenil]amino)-N-metil-N-(3-metil-
4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil})-
15 fenil)ciclohexancarboxamida, carbamato de 3-([trans-4-
[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]metil}fenil)carbamoil]-ciclohexil}oxi)bencilmetilo,
carbamato de 2-[3-([trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-
metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
20 ciclohexil}oxi)fenil]etilo, carbamato de 2-[3-([trans-4-
[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin]il]metil}fenil)-
carbamoil]-ciclohexil}amino)-fenil]etilmetilo, carbamato de
2-[3-([trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]metil}fenil)-carbamoil]ciclohexil)-
25 amino)fenil]etildimetilo, trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-
oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-
1-il]metil}fenil)-ciclohexan-carboxamida, trans-4-[(2-
cianopiridin-4-il)oxil]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-
metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexancarboxamida, o una
sal farmacológicamente aceptable del mismo;

000023

(17) trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexancarboxamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

5 (17-1) trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexancarboxamida;

(18) trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxil-N-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexancarboxamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(18-1) trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexancarboxamida;

15 (19) trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(19-1) trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida;

20 (20) trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]-fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

25 (20-1) trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-metil]-fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida;

(21) trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]-fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-

000024

il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida o una sal
farmacológicamente aceptable del mismo;

(21-1) trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-
metil]fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-

5 metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida;

(22) carbamato de 3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}oxi)bencilmetilo o una sal farmacológicamente
aceptable del mismo;

10 (22-1) carbamato de 3-({trans-4-[metil(3-metil-
4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}-oxi)bencilmetilo;

(23) carbamato de 2-[3-({trans-4-(metil(3-metil-4-
[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
15 ciclohexil}-oxi)fenil]etilo o una sal farmacológicamente
aceptable del mismo;

(23-1) carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-
4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}-oxi)fenil]etilo;

20 (24) carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}-amino)fenil]etilmetilo o una sal
farmacológicamente aceptable del mismo;

(24-1) carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-
25 4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}-amino)fenil]etilmetilo;

(25) carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}-amino)fenil]etildimetilo o una sal
farmacológicamente aceptable del mismo;

000025

(25-1) carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-ciclohexil]-amino)fenil]etildimetilo;

5 (26) un medicamento que comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25) anteriores, como un ingrediente activo;

10 (27) el medicamento de acuerdo con (26) anterior, para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con GPR38;

(28) un agente terapéutico o profiláctico para un trastorno gastrointestinal asociada con hipomotilidad, que comprende el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25) anteriores como un ingrediente activo;

(28-1) preferiblemente un agente terapéutico para un trastorno gastrointestinal asociado con hipomotilidad;

20 (29) un agente terapéutico o profiláctico para síndrome de intestino irritable con constipación, gastroparesis diabética, o constipación, que comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25) anteriores como un ingrediente activo;

25 (29-1) preferiblemente, un agente terapéutico o profiláctico para síndrome de intestino irritable con constipación, de manera más preferible un agente terapéutico para síndrome de intestino irritable con constipación;

(30) un agente terapéutico o profiláctico para enfermedad del reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional,

000026

síndrome de intestino irritable, gastroparesis diabética, constipación, disfunción de intestino inducida por opioides, íleo paralítico, o parálisis gastrointestinal post-quirúrgica que comprende el compuesto o una sal farmacológicamente
5 aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25) anteriores como un ingrediente activo;

(31) uso del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25) anteriores para la elaboración de un agente profiláctico o
10 terapéutico para un trastorno gastrointestinal asociado con hipomotilidad;

(31-1) preferiblemente, el uso del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25) anteriores para producir un agente
15 terapéutico o profiláctico para síndrome de intestino irritable con constipación, gastroparesis diabética o constipación;

(31-2) de manera más preferible, el uso del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25) anteriores para producir
20 un agente terapéutico para síndrome de intestino irritable con constipación, gastroparesis diabética o constipación:

(32) un método para evitar o tratar un trastorno gastrointestinal asociado con hipomotilidad que comprende
25 administrar una cantidad efectiva del medicamento de acuerdo con (26) anterior;

(32-1) preferiblemente, un método para evitar o tratar síndrome de intestino irritable con constipación, gastroparesis diabética, o constipación que comprende administrar una cantidad eficaz del medicamento de acuerdo

000027

con (26) anterior; y

(32-2) de manera más preferible, un método para evitar síndrome de intestino irritable con constipación, gastroparesis diabética o constipación.

5 En la invención, el "grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono y que puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, etilo o n-propilo. En el caso de R^1 , R^2 , el sustituyente en el grupo fenileno representado
10 por A y el grupo -N(alquil de 1 a 3 átomos de carbono)-, el grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono preferiblemente es un grupo metilo.

En la invención, el "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o
15 ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono y que puede ser, por ejemplo, un grupo descrito en lo anterior como un ejemplo del "grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono" o un grupo n-butilo, isobutilo, s-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo,
20 n-hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo o 2-etilbutilo. En el caso de R^3 y R^4 , el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
25 preferiblemente es un grupo metilo. En el caso del grupo α sustituyente, el sustituyente en el grupo aminocarbonilo sustituible en el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el sustituyente en el grupo amidoxi sustituible en el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el sustituyente en el grupo

000028

carbamido sustituible en el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo α sustituyente y el sustituyente en el grupo aminocarbonilo sustituible en el grupo alcoxi (de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono y de manera más preferible un grupo metilo.

En la invención, el grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono" se refiere a un grupo de hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 10 miembros el cual se puede fusionar con otro anillo y puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo, 2,3-dihidroindenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulenilo. En el caso de M, el grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono preferiblemente es un grupo de hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 7 miembros o un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros fusionado con un grupo fenilo y de manera más preferible un grupo ciclohexilo, 2,3-dihidroindenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulenilo. En el caso de R³, B y un grupo α sustituyente, el grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono preferiblemente es un grupo de hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 7 miembros y de manera más preferible un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En la invención, el "grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" descrito antes está sustituido con uno o varios átomos de halógeno y puede ser,

000029

por ejemplo, un grupo trifluorometilo, triclorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-yodoetilo, 3-cloropropilo, 2,2-dibromoetilo, 4-fluorobutilo, 6-yodohexilo, o 2,2-dibromoetilo. En el caso de R^1 , el grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo trifluorometilo o difluoroetilo, y en el caso del grupo α sustituyente el grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo trifluorometilo o difluorometilo.

En la invención, el "grupo aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior está sustituido con un grupo amino y puede ser, por ejemplo, un grupo aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, o aminobutilo. En el caso del grupo α sustituyente, el grupo aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es aminometilo.

En la invención, el "grupo hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono" descrito en lo anterior está sustituido con un grupo hidroxilo y puede ser, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, hidroxietilo, 1-hidroxietilo o hidroxipropilo. En el caso de R^3 , el grupo hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono preferiblemente es un grupo hidroximetilo o un grupo 1-hidroxietilo.

En la invención, el "grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior está sustituido con un grupo hidroxilo y puede ser, por

000030

ejemplo, un grupo descrito en lo anterior como un ejemplo de "grupo hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono" o un grupo hidroxibutilo, hidroxipentilo o hidroxihexilo. En el caso del grupo α sustituyente y el sustituyente en el grupo alcoxi (de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo hidroximetilo o un grupo 1-hidroxietilo.

En la invención, el "grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono" descrito en lo anterior está unido a un átomo de oxígeno y puede ser, por ejemplo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi. En el caso del sustituyente en el fenileno representado por A, el grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono preferiblemente es un grupo metoxi o etoxi.

En la invención, el "grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de grupo carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior está unido a un átomo de oxígeno y puede ser, por ejemplo, un grupo descrito en lo anterior como un ejemplo del "grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono " o un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono tales como n-butoxi, isobutoxi, s-butoxi, ter-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, 2-metilbutoxi, neopentoxi, n-hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi o 2,3-dimetilbutoxi. En el caso del grupo α sustituyente el sustituyente en el

000031

grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono que va a ser, sustituido por el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el sustituyente en el grupo alcoxi (de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo metoxi o etoxi.

En la invención, el "grupo haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior está unido a un átomo de oxígeno y puede ser, por ejemplo, un grupo trifluorometoxi, triclorometoxi, difluorometoxi, diclorometoxi, dibromometoxi, fluorometoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-cloroetoxi, 2-fluoroetoxi o 2,2-dibromoetoxi. En el caso del grupo α sustituyente, el grupo haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo trifluorometoxi o difluorometoxi.

En la invención, el "grupo alcoxi(de 1 a 3 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono" descrito en lo anterior se une al "grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono", descrito en lo anterior y puede ser, por ejemplo, un grupo metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, n-propoximetilo, n-propoxietilo o isopropoximetilo. En el caso de R^3 , el grupo alcoxi(de 1 a 3 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono preferiblemente es un grupo metoxietilo.

En la invención, el "grupo alcoxi(de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono " se refiere a

900032

un grupo en el cual el "grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono", está unido al "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior y puede ser, por ejemplo, un grupo descrito en lo anterior como un ejemplo del grupo

5 "alcoxi(de 1 a 3 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo n-butoximetilo, isobutoximetilo, s-butoximetilo, ter-butoximetilo, n-pentoximetilo, isopentoximetilo, 2-metilbutoximetilo, neopentoximetilo, n-hexiloximetilo, 4-metilpentoximetilo, 3-metilpentoximetilo,

10 2-metilpentoximetilo, 3,3-dimetilbutoximetilo, 2,2-dimetilbutoximetilo o 1,1-dimetilbutoximetilo. En el caso del grupo α sustituyente, el grupo alcoxi(de 1 a 6 átomos de carbono)- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo metoximetilo.

15 En la invención, el "grupo hidroxialcoxi de 1 a 6 átomos" se refiere a un grupo en el cual un grupo hidroxí está unido al "grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior y puede ser, por ejemplo, un grupo hidroximetoxi o hidroxietoxi. En el caso del grupo α

20 sustituyente el grupo hidroxialcoxi de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo hidroximetoxi.

En la invención, el "grupo alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior

25 se une a un átomo de azufre, y puede ser, por ejemplo, un grupo metiltio, etiltio o terbutiltio. En el caso del grupo α sustituyente, el grupo alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo metiltio.

En la invención, el "grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono " se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que

000033

tiene 6 a 10 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, un grupo fenilo, indenilo, naftilo o bifenilo. En el caso de B y el grupo alfa sustituyente, el grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono preferiblemente es un grupo fenilo.

5 En la invención, el "grupo ariloxi de 1 a 10 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo arilo de 1 a 10 átomos de carbono" descrito en lo anterior se une a un átomo de oxígeno y puede ser por ejemplo, un grupo feniloxi, indeniloxi o naftiloxi. En el caso del grupo α 10 sustituyente, el grupo ariloxi 6 a 10 átomos de carbono preferiblemente es un grupo feniloxi.

 En la invención, el "grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, 15 oxígeno y azufre" se refiere a un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 átomos que se seleccionan de un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno y puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático tal como furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, 20 pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o tetrazolilo; o un grupo reducido parcial o completamente que corresponde a cualquiera de estos grupos 25 heterocíclicos aromáticos tales como morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo o tetrahidropiranilo. Incidentalmente, el "grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros" descrito en lo anterior puede estar fusionado con otro grupo cíclico y puede ser, por

000034

ejemplo, un grupo benzofuranilo, cromenilo, indolidinilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolidinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftilidinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, isoindolinilo, 2,3-dihidro-1-
5 benzofuranilo, 3,4-dihidro-1H-isocromenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo. En el caso de B, el grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros preferiblemente es un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros el cual contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y puede
10 contener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático tal como pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo,
15 piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo; o un grupo reducido parcial o completamente que corresponde a cualquiera de estos grupos heterocíclicos aromáticos tales como morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo,
20 piperazinilo o tetrahidropiranilo, de manera más preferible un grupo piridilo, pirimidilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tetrahidropiranilo, y de manera más preferible adicional un grupo heterocíclico aromático. En el caso del grupo α sustituyente, el
25 sustituyente en el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el sustituyente en el grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el sustituyente en el grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el sustituyente en el grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de

000035

carbono en el grupo α sustituyente y el sustituyente en el grupo alcoxi (de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros preferiblemente es un grupo heterocíclico aromático.

En la invención, el "grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere a un grupo en el cual el "grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre" descritos en lo anterior se unen a un grupo carbonilo y en el caso del sustituyente en el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituible en el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros preferiblemente es un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros el cual contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y puede contener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y puede ser, por ejemplo, un grupo carbonilo heterocíclico aromático tal como pirrolcarbonilo, azepincarbonilo, pirazolcarbonilo, imidazolcarbonilo, oxazolcarbonilo, isoxazolcarbonilo, tiazolcarbonilo, isotiazolcarbonilo, 1,2,3-oxadiazolcarbonilo, triazolcarbonilo, tetrazolcarbonilo, tiadiazolcarbonilo, piridincarbonilo, piridazincarbonilo, pirimidincarbonilo o pirazincarbonilo; un grupo carbonilo heterocíclico reducido parcial o completamente que corresponde a cualquiera de estos grupos carbonilo heterocíclicos aromáticos tales como morfolincarbonilo,

000036

tiomorfolincarbonilo, pirrolidincarbonilo, pirrolincarbonilo,
imidazolidincarbonilo, imidazolincarbonilo,
pirazolincarbonilo, piperidincarbonilo, piperazincarbonilo o
tetrahidropirancarbonilo; o un grupo que tiene un grupo oxo
5 en el anillo tal como un grupo 2-oxopirrolidincarbonilo o
2-oxo-1,3-oxazolidincarbonilo, y de manera más preferible un
grupo pirrolidincarbonilo.

En la invención, el grupo "grupo alcoxicarbonilo de
1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el
10 "grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo
anterior se une a un grupo carbonilo y puede ser, por
ejemplo, un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal o
ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como
metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo,
15 isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo,
s-butoxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo, n-pentoxycarbonilo,
isopentoxycarbonilo, 2-metilbutoxycarbonilo,
neopentoxycarbonilo, n-hexiloxycarbonilo,
4-metilpentoxycarbonilo, 3-metilpentoxycarbonilo,
20 2-metilpentoxycarbonilo, 3,3-dimetilbutoxycarbonilo,
2,2-dimetilbutoxycarbonilo, 1,1-dimetilbutoxycarbonilo,
1,2-dimetilbutoxycarbonilo, 1,3-dimetilbutoxycarbonilo o
2,3-dimetilbutoxycarbonilo. En el caso del grupo α
sustituyente, el sustituyente en el grupo alquilo de 1 a 6
25 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el sustituyente
en el grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono en el
grupo α sustituyente, el sustituyente en el grupo haloalquilo
de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el
sustituyente en el grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de
carbono en el grupo α sustituyente y el sustituyente en el

000037

grupo alcoxi(de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o isopropoxycarbonilo.

5 En la invención, el "grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono " se refiere a un grupo en el cual el grupo hidrocarburo alifático que tiene 1 a 6 átomos de carbono está unido a un grupo carbonilo y puede ser, por ejemplo, un grupo alquilcarbonilo tal como un grupo formilo, acetilo, 10 propionilo, butililo, isobutililo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo o isovalerilo; un grupo haloalquilcarbonilo tal como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, o trifluoroacetilo; un grupo alcóxialquilcarbonilo inferior tal como metoxiacetilo; un grupo alquilcarbonilo insaturado tal 15 como (E)-2-metil-2-butenilo; o similar. En el caso de grupo α sustituyente y el sustituyente en el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo formilo, un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo.

20 En la invención, el "grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior está unido a un grupo amino y puede ser, por ejemplo, un grupo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, 25 n-butilamino, isobutilamino, s-butilamino, ter-butilamino, n-pentilamino, isopentilamino, 2-metilbutilamino, neopentilamino, 1-etilpropilamino, n-hexilamino, isohexilamino, 4-metilpentilamino, 3-metilpentilamino, 2-metilpentilamino, 1-metilpentilamino, 3,3-dimetilbutilamino, 2,2-dimetilbutilamino,

000038

1,1-dimetilbutilamino, 1,2-dimetilbutilamino,
1,3-dimetilbutilamino, 2,3-dimetilbutilamino o
2-etilbutilamino. En el caso del grupo α sustituyente, el
grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente
5 es un grupo metilamino, un grupo etilamino o un grupo
isopropilamino.

En la invención, el "grupo cicloalquilamino de 3 a
10 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el
"cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono" descrito en lo
10 anterior se une a un grupo amino y puede ser, por ejemplo, un
grupo ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino,
ciclohexilamino, cicloheptilamino, norbornilamino o
adamantilamino. En el caso del grupo α sustituyente, el grupo
cicloalquilamino de 3 a 10 átomos de carbono preferiblemente
15 es un grupo amino de hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 7
miembros.

En la invención, el "grupo dialquilamino de 1 a 6
átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el grupo
amino está sustituido con dos de los (grupos alquilo de 1 a 6
20 átomos de carbono) descritos en lo anterior los cuales pueden
ser iguales o diferentes y pueden ser, por ejemplo, un grupo
N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-di-n-propilamino,
N,N-diisopropilamino, N,N-di-n-butilamino,
N,N-diisobutilamino, N,N-di-s-butilamino, N,N-di-ter-
25 butilamino, N,N-di-n-pentilamino, N,N-diisopentilamino,
N,N-di-2-metilbutilamino, N,N-dineopentilamino, N,N-di-1-
etilpropilamino, N,N-di-n-hexilamino, N,N-diisohexilamino,
N,N-di-4-metilpentilamino, N,N-di-3-metilpentilamino, N,N-di-
2-metilpentilamino, N,N-di-1-metilpentilamino,
N,N-etilmetilamino o N,N-isopropilmetilamino. En el caso del

000030

grupo α sustituyente, el grupo dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo dimetilamino o dietilamino.

En la invención, el "grupo alcoxi-amino de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior está unido a un grupo amino y puede ser, por ejemplo, un grupo alcoxi-amino de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxiamino, etoxiamino, n-propoxiamino, isopropoxiamino, n-butoxiamino, isobutoxiamino, s-butoxiamino, ter-butoxiamino, n-pentoxiamino, isopentoxiamino, 2-metilbutoxiamino, neopentoxiamino, n-hexiloxiamino, 4-metilpentoxiamino, 3-metilpentoxiamino, 2-metilpentoxiamino, 3,3-dimetilbutoxiamino, 2,2-dimetilbutoxiamino, 1,1-dimetilbutoxiamino, 1,2-dimetilbutoxiamino, 1,3-dimetilbutoxiamino o 2,3-dimetilbutoxiamino. En el caso del grupo α sustituyente, el grupo alcoxi-amino de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo metoxiamino, un grupo etoxiamino o un grupo n-propoxiamino.

En la invención, el "grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior se une a un grupo amino y puede ser, por ejemplo, un grupo alquilcarbonilamino tal como un grupo formilamino, acetilamino, propionilamino, isopropanoilamino, butanoilamino, isobutanoilamino, pentanoilamino, pivaloilamino, valerilamino o isovalerilamino; un grupo haloalquilcarbonilamino tal como cloroacetilamino, dicloroacetilamino, tricloroacetilamino o

000040

trifluoroacetilamino; un grupo alcoxialquilcarbonilamino inferior tal como metoxiacetilamino; un grupo alquilcarbonilamino insaturado tal como (E)-2-metil-2-butenoilamino; o similares. En el caso del grupo α sustituyente y el sustituyente en el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo isopropanoilamino.

En la invención, el "grupo acil(de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono alifático" se refiere a un grupo en el cual el "grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior está unido al grupo amino del "grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior y puede ser, por ejemplo, un grupo alquilcarbonilalquilamino tal como un grupo formilmetilamino, acetilmetilamino, propionilmetilamino, isopropanoilmetilamino, butanoilmetilamino o isobutanoilmetilamino; un grupo haloalquilcarbonilalquilamino tal como cloroacetilmetilamino, dicloroacetilmetilamino, tricloroacetilmetilamino o trifluoroacetilmetilamino; un grupo alcoxialquilcarbonilalquilamino inferior tal como metoxiacetilmetilamino; o similar. En el caso del sustituyente en el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el grupo acil(de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono alifático preferiblemente es un grupo isopropanoilmetilamino.

En la invención, el "grupo alcoxycarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) descrito en lo anterior está unido a un grupo carbonilamino y puede ser, por

000041

ejemplo, un grupo alcoxycarbonilamino de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino,

n-propoxycarbonilamino, isopropoxycarbonilamino,

5 n-butoxycarbonilamino, isobutoxycarbonilamino,

s-butoxycarbonilamino, ter-butoxycarbonilamino,

n-pentoxycarbonilamino, isopentoxycarbonilamino,

2-metilbutoxycarbonilamino, neopentoxycarbonilamino,

n-hexiloxycarbonilamino, 4-metilpentoxycarbonilamino,

10 3-metilpentoxycarbonilamino, 2-metilpentoxycarbonilamino,

3,3-dimetilbutoxycarbonilamino, 2,2-

dimetilbutoxycarbonilamino, 1,1-dimetilbutoxycarbonilamino,

1,2-dimetilbutoxycarbonilamino, 1,3-

dimetilbutoxycarbonilamino o 2,3-dimetilbutoxycarbonilamino.

15 En el caso del grupo α sustituyente y el sustituyente en el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el grupo alcoxycarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo metoxycarbonilamino, un grupo etoxycarbonilamino o un grupo n-propoxycarbonilamino.

20 En la invención, el "grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior se une a un grupo sulfonilo y puede ser, por ejemplo, un grupo metansulfonilo, etansulfonilo, n-propansulfonilo,

25 isopropansulfonilo, n-butansulfonilo, isobutansulfonilo, s-butansulfonilo, ter-butansulfonilo, n-pentansulfonilo, isopentansulfonilo, 2-metilbutansulfonilo, neopentansulfonilo, n-hexansulfonilo, 4-metilpentansulfonilo, 3-metilpentansulfonilo, 2-metilpentansulfonilo, 3,3-dimetilbutansulfonilo, 2,2-dimetilbutansulfonilo, 1,1-

000042

dimetilbutansulfonilo, 1,2-dimetilbutansulfonilo, 1,3-dimetilbutansulfonilo o 2,3-dimetilbutansulfonilo. En el caso del grupo α sustituyente y el sustituyente en el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo α sustituyente, el grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo alcanosulfonilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y de manera más preferible un grupo metansulfonilo.

En la invención, el "grupo dialquilaminosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo en el cual el "grupo dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono" descrito en lo anterior está unido a un grupo sulfonilo y puede ser, por ejemplo, un grupo N,N-dimetilaminosulfonilo, N,N-dietilaminosulfonilo, N,N-di-n-propilaminosulfonilo, N,N-diisopropilaminosulfonilo, N,N-di-n-butilaminosulfonilo, N,N-diisobutilaminosulfonilo, N,N-di-s-butilaminosulfonilo, N,N-di-ter-butilaminosulfonilo, N,N-di-n-pentilaminosulfonilo, N,N-diisopentilaminosulfonilo, N,N-di-2-metilbutilaminosulfonilo, N,N-dineopentilaminosulfonilo, N,N-di-1-etilpropilaminosulfonilo, N,N-di-n-hexilaminosulfonilo, N,N-diisohexilaminosulfonilo, N,N-di-4-metilpentilaminosulfonilo, N,N-di-3-metilpentilaminosulfonilo, N,N-di-2-metilpentilaminosulfonilo o N,N-di-1-metilpentilaminosulfonilo, N,N-etilmetilaminosulfonilo o N,N-isopropilmetilaminosulfonilo. En el caso del grupo α sustituyente, el grupo de dialquilaminosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono preferiblemente es un grupo dimetilaminosulfonilo o dietilaminosulfonilo.

En la invención, el "átomo de halógeno" es un átomo

000043

de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. En el caso de R^4 , el sustituyente en el grupo fenileno representado por A y el grupo alfa sustituyente, el átomo de halógeno preferiblemente es un átomo de cloro o un átomo de flúor y de manera más preferible un átomo de flúor.

En la invención, la "sal farmacológicamente aceptable" se refiere a una sal la cual se puede formar al hacer reaccionar un ácido en el caso en donde el compuesto de la invención tiene un grupo básico tal como un grupo amino o al hacer reaccionar con una base en el caso en donde el compuesto de la invención tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxilo.

La sal derivada de un grupo básico preferiblemente puede ser una sal de halohidrato tal como un fluorhidrato, un clorhidrato, un bromhidrato o un yodohidrato; una sal de ácido inorgánico tal como un nitrato, un perclorato, un sulfato o un fosfato, un alcanosulfonato inferior tal como metansulfonato, un trifluorometansulfonato o un etansulfonato; un arilsulfonato tal como bencensulfonato o un t-toluensulfonato; una sal de ácido orgánico tal como un acetato, un malato, un fumarato, un succinato, un citrato, un ascorbato, un tartrato, un oxalato o un maleato; o una sal de aminoácido tal como la sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico o una sal de ácido aspártico. Preferiblemente la sal es una sal de halohidrato o una sal de ácido inorgánico.

Por otra parte, la sal derivada de un grupo ácido preferiblemente puede ser una sal de metal tal como una sal de metal alcalino (tal como una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de litio), una sal de metal alcalinotérreo

000-44

(tal como una sal de calcio o una sal de magnesio), una sal de aluminio o una sal de hierro; una sal de amina tal como una sal de amina inorgánica (tal como sal de amonio) o una sal de amina orgánica (tal como una sal de t-octilamina, una sal de dibencilamina, una sal de morfolina, una sal de glucosamina, una sal de éster alquílico de fenilglicina, una sal de etilendiamina, una sal de N-metilglucamina, una sal de guanidina, una sal de dietilamina, una sal de trietilamina, una sal de dicitclohexilamina, una sal de N,N'-dibenciletilendiamina, una sal de cloroprocaína, una sal de procaína, una sal de dietanolamina, una sal de N-bencilfenetilamina, una sal de piperazina, una sal de tetrametilamonio o una sal de tris(hidroximetil)aminometano); o una sal de un aminoácido tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico o una sal de ácido aspártico.

De manera incidental, el compuesto derivado de ciclohexano que tiene la fórmula general (I) descrita en lo anterior puede tener diversos isómeros. Respecto a la fórmula general (I) descrito en lo anterior, estos isómeros y mezclas racémicas y no racémicas de estos isómeros están representadas todas por una forma única. Por lo tanto, la invención incluye la totalidad de estos isómeros y mezclas de estos isómeros en diversas proporciones. Además, la invención también incluye compuestos marcados con cualquiera de los diversos radioisótopos [tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), carbono-14 (^{14}C) y similares] o no radioisótopos [deuterio (^2H) y similares].

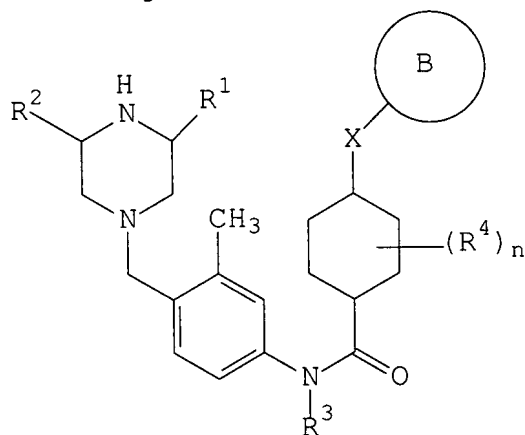
Además, en el caso en donde los compuestos de derivado de ciclohexano que tienen la fórmula general (I)

000045

descrito en lo anterior y sales de los mismos forman solvatos (por ejemplo, hidratos), la invención también incluye la totalidad de estos solvatos.

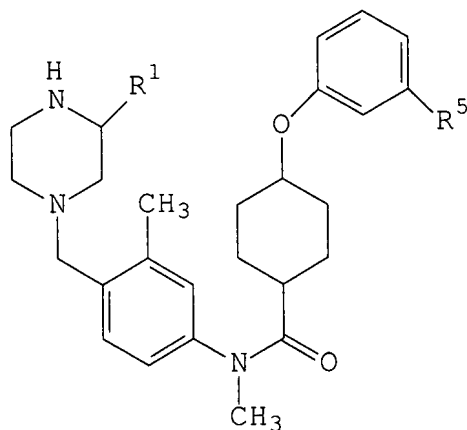
Además, la invención también incluye la totalidad de los compuestos que son metabolizados en el cuerpo y convertidos a compuesto derivado de ciclohexano que tienen la fórmula general (I) descrita en lo anterior o sales de los mismos.

En la invención, la fórmula general (I) preferiblemente es la siguiente fórmula general (IA).



(IA)

En esta fórmula, B , X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y n tienen las mismas definiciones que lo descrito en lo anterior. La fórmula general (I) de manera más preferible es la fórmula general (IB) siguiente.

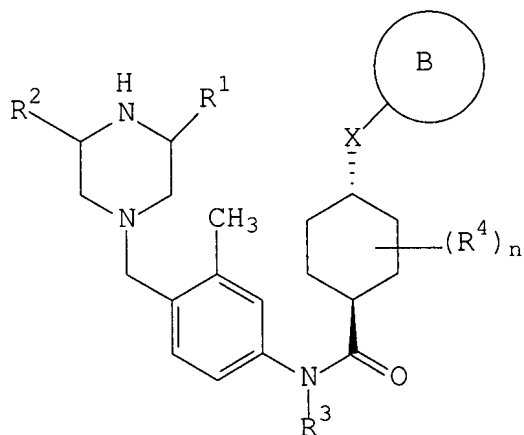


(IB)

000046

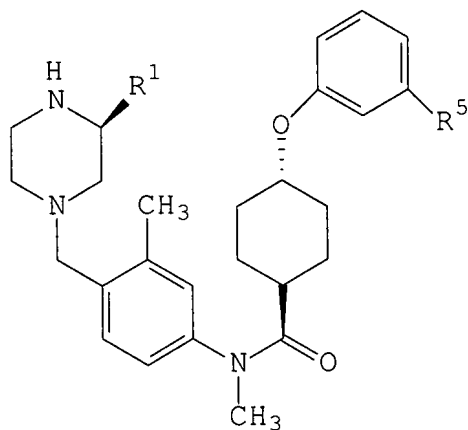
En esta fórmula, R^1 y R^5 tienen las mismas definiciones a lo descrito en lo anterior.

La fórmula general (IA) preferiblemente es la siguiente fórmula general (Ia).



(Ia)

En la fórmula, B , X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y n tienen las mismas definiciones a lo descrito en lo anterior. La fórmula general (IA) de manera más preferible es la fórmula general (Ib) siguiente.



(Ib)

En esta fórmula, R^1 y R^2 tienen las mismas definiciones a lo descrito en lo anterior.

A preferiblemente es un grupo fenileno o un grupo fenileno sustituido con uno a tres grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y de manera más preferible un grupo fenileno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos

000047

alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

B preferiblemente es un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre (el grupo heterocíclico opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente) o un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono (el grupo arilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente), y de manera más preferible un grupo fenilo el cual opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente o un grupo piridilo el cual opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente.

R^1 preferiblemente es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y de manera más preferible un grupo metilo.

R^2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^3 es preferiblemente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y de manera más preferible un grupo metilo.

R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

n es preferiblemente 1 ó 2.

X preferiblemente es -N- o -O-, y de manera más preferible -O-.

En el caso en donde el grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono representado por B está sustituido, el grupo α sustituyente preferiblemente es un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo alquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a

6 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo (el grupo aminocarbonilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos que se seleccionan de un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcoxi (de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), un grupo carbamido el cual opcionalmente puede estar sustituido con uno o tres grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono el cual opcionalmente puede estar sustituido con un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono alifático, un grupo amidoxi el cual opcionalmente puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser un grupo que contiene 1 a 4 átomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre representados por B que está sustituido, un grupo α sustituyente preferiblemente es un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo alquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo y un grupo alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono), un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo ciano, y de manera más preferible un grupo ciano.

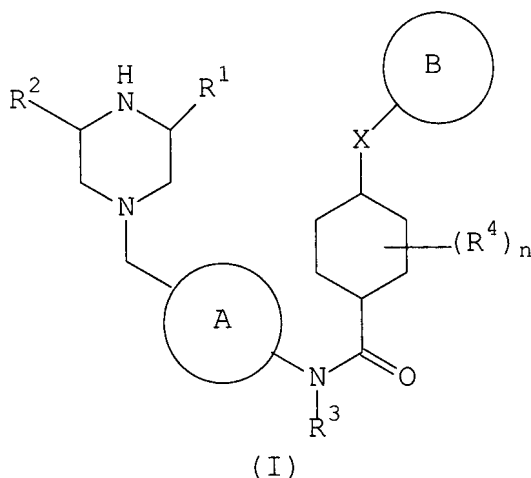
L¹ preferiblemente es un grupo butoxicarbonilo,

000040

L^2 preferiblemente es un grupo terbutilo.

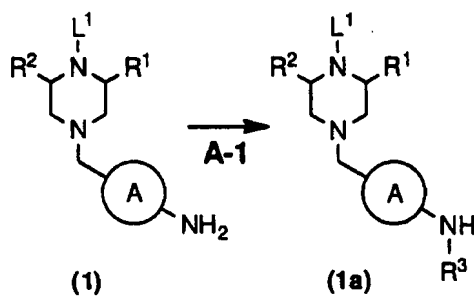
L^3 preferiblemente es un átomo de halógeno.

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (I) de la invención se puede producir, por ejemplo, utilizando un compuesto conocido como un material inicial de acuerdo con los procesos descritos a continuación.

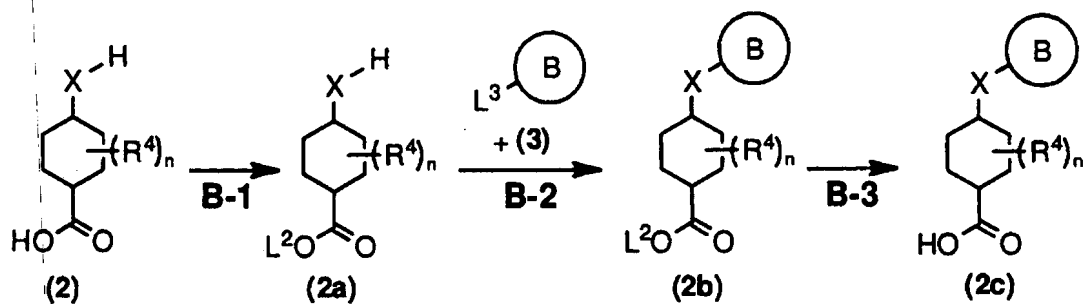


En la fórmula descrita en lo anterior y en la descripción siguiente, A, B, X, n R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen las mismas definiciones a lo descrito en lo anterior.

Proceso A: Proceso para producir intermediario

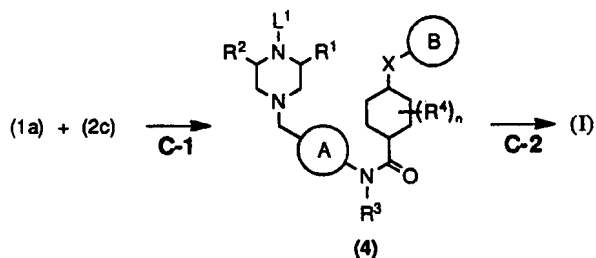


Proceso B: Proceso para producir intermediario

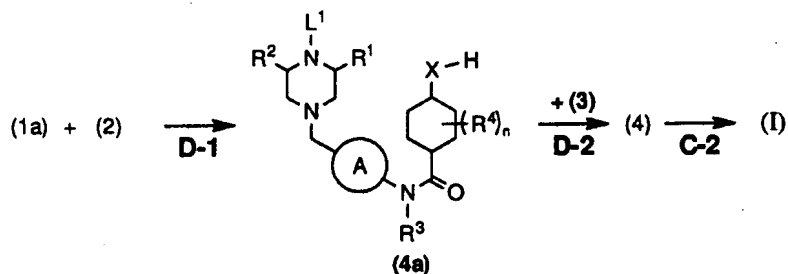


000050

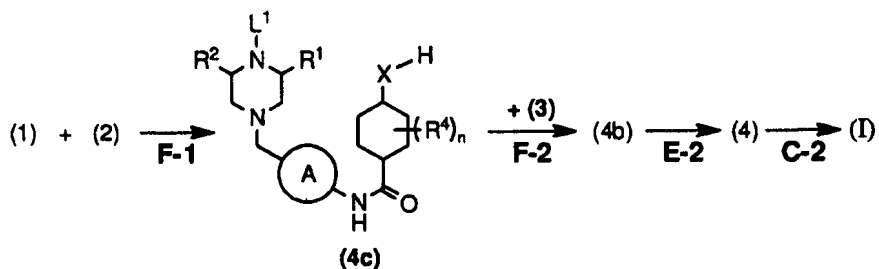
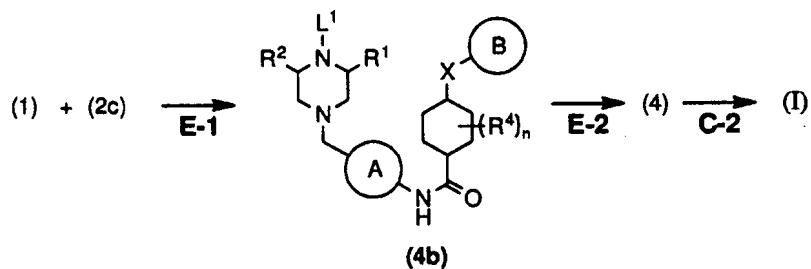
Proceso C



Proceso D



Proceso E



En los procesos descritos en lo anterior y en la siguiente descripción, L^1 representa un grupo protector de amina, L^2 representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y L^3 representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxí.

En los procesos descritos en lo anterior y en la siguiente descripción el grupo protector de amina en la definición de L^1 no se limita particularmente en la medida en

que es un grupo que se va a utilizar en el campo de química de síntesis orgánica, no obstante, se prefiere un grupo butoxicarbonilo.

5 Un proceso para producir el compuesto (I) de la invención se puede seleccionar del proceso C al proceso F descritos en lo anterior de acuerdo con el compuesto deseado.

A continuación se describirán los procesos respectivos.

(Proceso A)

10 (Proceso A-1)

Este proceso es un proceso para producir un compuesto (1a) al alquilar el grupo amino del compuesto (1) en presencia de un boruro de metal utilizando un aldehído, una cetona o un equivalente de cetona.

15 Como el disolvente se utiliza un disolvente mixto de un disolvente orgánico y un ácido lo cual no inhibe la reacción y disuelve el material inicial en cierta medida. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dietilenglicol dimetiléter; e hidrocarburos
20 halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno, y se prefiere el tetrahidrofurano. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos orgánicos tales como ácido
25 acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometansulfónico y se prefiere el ácido acético.

Como el aldehído se utiliza de manera preferible cetona o equivalente de cetona, 2-metoxipropeno o similar.

000052

Como el reactivo se utiliza un boruro de metal alcalino tal como triacetoxiborohidruro de sodio.

La temperatura de reacción es de 0°C a 100°C, preferiblemente de 10°C a 50°C y de manera más preferible a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es de 0.5 horas a 12 horas y de manera preferible de 0.5 horas a 3 horas.

(Proceso B)

(Proceso B-1)

Este proceso es un proceso para producir un compuesto (2a) al esterificar el grupo carboxilo del compuesto (2).

Los ejemplos del reactivo incluyen N,N-dimetilformamida diterbutilacetal y N,N'-diisopropil-O-ter-butilisourea y el preferido es N,N-dimetilformamida diterbutilacetal.

El disolvente no se limita particularmente en la medida en que no inhibe la reacción. No obstante, los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno y el preferido es tolueno.

La temperatura de reacción es de 50°C a 120°C.

El tiempo de reacción es de 0.5 horas a 24 horas.

(Proceso B-2)

Este proceso es un proceso para producir un compuesto (2b) al agregar el compuesto (3) al compuesto (2a) en presencia de una base.

El disolvente no se limita particularmente en la medida en que no inhibe la reacción y disuelve el material inicial en cierta medida. No obstante, los ejemplos de los

000053

mismos incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforotriamida y el preferido es dimetilformamida.

5 Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio y se prefiere el hidruro de sodio.

La temperatura de reacción es de 0°C a 150°C.

El tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas.

(Proceso B-3)

10 Este proceso es un proceso para producir un compuesto (2c) al hidrolizar el éster del compuesto (2b).

La hidrólisis del éster se puede llevar a cabo por un método bien conocido en el campo de química de síntesis orgánica pero preferiblemente se lleva a cabo una reacción de
15 hidrólisis en presencia de un ácido.

El disolvente no se limita particularmente en la medida en que no inhibe la reacción. No obstante, los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de
20 carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno y el preferido es diclorometano.

Los ejemplos del ácido incluyen ácidos orgánicos tales como ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético y ácido
25 trifluorometansulfónico y el preferido es el ácido trifluoroacético.

La temperatura de reacción es de 0°C a 50°C y preferiblemente a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es de 0.5 horas a 6 horas.

(Proceso C)

000054

(Proceso C-1)

Este proceso es un proceso para producir el compuesto (4) al convertir el compuesto (2c) en un haluro de ácido y después condensar el haluro de ácido resultante con el compuesto (1a) en presencia de una base.

La conversión en un haluro de ácido se puede llevar a cabo de acuerdo con un método bien conocido en el campo de química de síntesis orgánica pero preferiblemente es una conversión en un cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o similar. La conversión en un haluro de ácido se puede llevar a cabo en un disolvente, y preferiblemente se utiliza como el disolvente un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno.

El disolvente para ser utilizado en la condensación no se limita particularmente en la medida en que no inhiba la reacción. No obstante, los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno y el preferido es un hidrocarburo aromático.

Como la base, se prefiere una base orgánica tal como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinpiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(ter-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO)

o
000055

1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y el más preferido es trietilamina.

La temperatura de reacción es de 0°C a 80°C, y preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

5 El tiempo de reacción es de 0.5 horas a 3 horas, y preferiblemente de 1 hora a 2 horas.

(Proceso C-2)

Este proceso es un proceso para producir compuesto (I) al desproteger el grupo protector L¹ de piperazina del
10 compuesto (4).

La desprotección se puede llevar a cabo de acuerdo con un método bien conocido en el campo de química de síntesis orgánica pero preferiblemente es una reacción de hidrólisis que se lleva a cabo en presencia de un ácido.

15 El disolvente no se limita particularmente en la medida en que no inhiba la reacción. No obstante se prefiere, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno.

20 Los ejemplos del ácido incluyen ácidos orgánicos tales como ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometansulfónico y el preferido es el ácido trifluoroacético.

25 La temperatura de reacción es de 0°C a 50°C, y preferiblemente a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es de 0.5 horas a 6 horas, y de manera preferible de 1 hora a 2 horas.

(Proceso D)

(Proceso D-1)

000056

Este proceso es un proceso para producir un compuesto (4a) al condensar el compuesto (1a) y el compuesto (2).

La condensación se puede llevar a cabo de acuerdo con un método bien conocido en el campo de química de síntesis orgánica pero preferiblemente es una reacción que se lleva a cabo en presencia de un agente de deshidratación-condensación.

El disolvente no se limita particularmente en la medida en que no inhiba la reacción y disuelve al material inicial en cierta medida. No obstante, los ejemplos de los mismos incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforotriamida; y alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terbutanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metilcellosolve y el preferido es dimetilformamida o etanol.

Los ejemplos del agente de deshidratación-condensación incluyen N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, difenilfosforilazida e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfonilo, y el preferido es el hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolio.

La temperatura de reacción es de 0°C a 50°C, y preferiblemente temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es de 0.5 horas a 6 horas y de manera preferible de 1 hora a 2 horas.

(Proceso D-2)

000057

Este proceso es un proceso para producir un compuesto (4) al agregar compuesto (3) al compuesto (4a) y de acuerdo con el compuesto se puede seleccionar una reacción tal como una reacción de Mitsunobu o una reacción de
5 sustitución aromática nucleofílica.

El reactivo que se va a utilizar en la reacción de Mitsunobu no se limita particularmente en la medida en que si un reactivo el cual se utilice generalmente en la reacción de Mitsunobu, no obstante, se prefiere una combinación de un
10 compuesto azo tal como azodicarboxilato de di(alquilo inferior) (tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo) o un azodicarbonilo de heteroarilo (tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) con una fosfina tal como triarilfosfina (tal como
15 trifenilfosfina) o una tri(alquil inferior)fosfina (tal como tri-n-butilfosfina) o un reactivo de fosforano tal como (cianometilen)trimetilfosforano o (cianometilen)tributilfosforano, de manera más preferida es un reactivo de fosforano tal como (cianometilen)trimetilfosforano o
20 (cianometilen)tributilfosforano y de manera más preferible es un (cianometilen)tributilfosforano.

El disolvente que se va a utilizar no se limita particularmente en la medida en que no inhiba la reacción y disuelva material inicial en cierta medida, no obstante, los
25 ejemplos preferidos de los mismos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de

000058

butilo y carbonato de dietilo; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y dietilenglicol dimetiléter; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; amidas tales como formamida, 5 N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona, y hexametilfosforotriamida; y sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano y los preferidos son los hidrocarburos aromáticos y éteres.

10 La temperatura de reacción es de 20°C a 120°C y de manera preferible de 50°C a 100°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, el compuesto del material inicial, el reactivo de reacción o el tipo de disolvente que se va a 15 utilizar pero generalmente es de 30 minutos a 12 horas y preferiblemente de 1 hora a 2 horas.

La reacción de sustitución aromática nucleofílica se puede llevar a cabo de acuerdo con un método bien conocido en el campo de química de síntesis orgánica pero 20 preferiblemente es una reacción que se lleva a cabo en presencia de una base.

El disolvente no se limita particularmente en la medida en que no inhiba la reacción y disuelva el material inicial en cierta medida, no obstante, los ejemplos de los 25 mismos incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforotriamida, y el preferido es dimetilformamida.

Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio y el preferido es hidruro de sodio.

000059

La temperatura de reacción es de 0°C a 150°C, y de manera preferible de 50°C a 150°C.

El tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas y preferiblemente de 1 hora a 2 horas.

5 (Proceso E)

(Proceso E-1)

Este proceso es un proceso para producir compuesto (4b) al condensar el compuesto (1) y el compuesto (2c).

10 La condensación se puede llevar a cabo de acuerdo con un método bien conocido en el campo de química de síntesis orgánica pero preferiblemente es una reacción que se lleva a cabo en presencia de un agente de deshidratación-condensación.

15 El disolvente no se limita particularmente en la medida en que no inhiba la reacción y disuelva el material inicial en cierta medida. No obstante, los ejemplos de los mismos incluyen amidas tal como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforotriamida; y alcoholes tales como metanol, 20 etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terbutanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metilcellosolve, y el preferido es dimetilformamida o etanol.

25 Los ejemplos de agentes de deshidratación-condensación incluyen N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, difenilfosforilazida e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolio y el preferido es el hidrato del cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolio.

000060

La temperatura de reacción es de 0°C a 50°C, y de maneras preferible la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es de 0.5 horas a 24 horas, y de manera preferible de 6 horas a 12 horas.

5 (Proceso E-2)

Este proceso es un proceso para producir el compuesto (4) al alquilar el compuesto (4b) en presencia de una base utilizando un agente alquilante.

10 El disolvente que va a ser utilizado no se limita particularmente en la medida en que no inhiba la reacción y disuelva el material inicial en cierta medida, no obstante, los ejemplos de los mismos incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforotriamida, y el preferido es
15 dimetilformamida.

Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio y el preferido es hidruro de sodio.

Respecto al agente alquilante, el preferido es un
20 haluro de alquilo y de manera más preferida es un yoduro de alquilo.

La temperatura de reacción es de 0°C a 100°C y de manera preferible desde la temperatura ambiente hasta 60°C.

El tiempo de reacción es de 0.5 horas a 24 horas y
25 de manera preferible 6 horas a 12 horas.

(Proceso F)

(Proceso F-1)

Este proceso es un proceso para producir compuesto (4c) por condensación del compuesto (1) y compuesto (2).

La condensación se puede llevar a cabo de acuerdo

000061

con un método bien conocido en el campo de química de síntesis orgánica pero preferiblemente es una reacción que se lleva a cabo en presencia de un agente de deshidratación-condensación.

5 El disolvente no se limita particularmente en la medida en que no inhiba la reacción y disuelva el material inicial en cierta medida. No obstante, los ejemplos de los mismos incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y
10 hexametilfosforotriamida; y alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, ter-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol, y metilcellosolve, y el preferido es dimetilformamida o etanol.

15 Los ejemplos del agente de deshidratación-condensación incluyen N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, difenilfosforilazida e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolio y el preferido es el
20 hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolio.

La temperatura de reacción es de 0°C a 50°C, y preferiblemente la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es de 0.5 horas a 24 horas y
25 preferiblemente de 6 horas a 12 horas.

(Proceso F-2)

Este proceso es un proceso para producir compuesto (4b) al agregar compuesto (3) al compuesto (4c), y de acuerdo con el compuesto, se puede seleccionar una reacción tal como reacción de Mitsunobu o una reacción de sustitución aromática

000002

nucleofílica.

El reactivo que se va a utilizar en la reacción de Mitsunobu no se limita particularmente en la medida en que sea un reactivo el cual puede ser utilizado generalmente en la reacción de Mitsunobu, no obstante, se prefiere una combinación de un compuesto azo tal como un azodicarboxilato de di(alquilo inferior) (tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropil) o un heteroaril azodicarbonilo (tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) con una fosfina tal como a triarilfosfina (tal como trifenilfosfina) o tri(alquil inferior)fosfina (tal como tri-n-butilfosfina) o un reactivo de fosforano tal como (cianometilen)trimetilfosforano o (cianometilen)tributilfosforano, de manera más preferida es un reactivo de fosforano tal como (cianometilen)trimetilfosforano o (cianometilen)tributilfosforano, y el más preferido es (cianometilen)tributilfosforano.

El disolvente que se va a utilizar no se limita particularmente en la medida en que no inhiba la reacción y disuelve el material inicial en cierta medida, no obstante, los ejemplos preferidos de los mismos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etil, acetato de propilo, acetato de butil y carbonato de dietilo; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y dietilenglicoldimetiléter; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; amidas tales como formamida,

000063

N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona y hexametilfosforotriamida; y sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano, y el preferido son los hidrocarburos aromáticos y éteres.

5 La temperatura de reacción es de 20°C a 120°C, y de manera preferible de 50°C a 100°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, el compuesto del material inicial, el reactivo de reacción y el tipo de disolvente que se va a
10 utilizar pero generalmente es de 30 minutos a 12 horas y de manera preferible de 1 hora a 2 horas.

La reacción de sustitución aromática nucleofílica se puede llevar a cabo de acuerdo con un método bien conocido en el campo de la química de síntesis orgánica pero
15 preferiblemente es una reacción que se lleva a cabo en presencia de una base.

El disolvente que se va a utilizar no se limita particularmente en la medida en que no inhiba la reacción y disuelva el material inicial en cierta medida, no obstante,
20 los ejemplos del mismo incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforotriamida, y el preferido es dimetilformamida.

Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e
25 hidruro de potasio y el preferido es hidruro de sodio.

La temperatura de reacción es de 0°C a 150°C y de manera preferible de 50°C a 150°C.

El tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas y de manera preferible de 1 hora a 2 horas.

Después de completado de las reacciones de los

000064

procesos respectivos descritos en lo anterior el compuesto objetivo se recolecta a partir de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento común. Por ejemplo, la mezcla de reacción se neutraliza apropiadamente, o en el caso en donde
5 está contenido en el mismo material insoluble, el material insoluble se separa por filtración y después se agregan al filtrado agua o un disolvente orgánico inmiscible en agua tal como acetato de etilo y la capa orgánica se lava con agua o similar. Después la capa orgánica que contiene el compuesto
10 objetivo se separa y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro o similar y después el disolvente se separa por destilación por lo que se puede obtener el compuesto objetivo.

Si es necesario, el compuesto objetivo que se
15 obtiene se puede separar y purificar por un procedimiento común tal como recristalización o reprecipitación o al combinar apropiadamente un método utilizado común y habitualmente para la separación y purificación de un compuesto orgánico, por ejemplo un método utilizado en un
20 adsorbente sintético tal como cromatografía por columna de adsorción o cromatografía por columna de distribución, un método utilizando cromatografía de intercambio iónico o una cromatografía en columna normal o en fase inversa utilizando gel de sílice o gel de sílice alquilada y al realizar elusión
25 con un eluyente apropiado.

Además, si es necesario, la separación y purificación de compuestos ópticamente activos también se puede realizar utilizando una columna quirál.

El compuesto derivado de ciclohexano que tiene la fórmula general (I) descrito en lo anterior o una sal

000065

farmacológicamente aceptable del mismo de la invención se administra de diversas formas. La vía de administración no se limita particularmente y se determina de acuerdo con la forma de dosificación de diversas preparaciones, la edad y sexo del paciente, otras condiciones, la gravedad de la enfermedad y similares. Por ejemplo, en el caso de una tableta, una píldora, un polvo, un gránulo, un jarabe, un líquido, una suspensión, una emulsión o un gránulo o una cápsula el compuesto se administra por vía oral. Además, en el caso de una inyección el compuesto se administra por vía intravenosa solo o mezclado con una solución de sustitución de fluido común que contenga glucosa, un aminoácido o similar y además, si es necesario, el compuesto es administrado por vía intramuscular, intradérmica, subcutánea o intraperitoneal de manera única. En el caso de un supositorio el compuesto se administra por vía intrarrectal. La vía de administración preferiblemente es la vía de administración oral.

Estas diversas preparaciones se pueden formular de acuerdo con procedimientos comunes utilizando auxiliares farmacéuticos conocidos los cuales se pueden utilizar habitualmente en el campo conocido de preparaciones farmacéuticas tales como un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un solubilizante, un correctivo o un agente de recubrimiento así como un componente de base.

Cuando el compuesto se conforme en una tableta se pueden utilizar una amplia variedad de sustancias conocidas convencionalmente como portadores en este campo y los ejemplos de las mismas incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, kaolín, celulosa cristalina y ácido

000066

silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe sencillo, jarabe de glucosa, una solución de almidón, una solución de gelatina, carboximetilcelulosa, laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; 5 disintegrantes tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminarano, carbonato ácido de sodio, carbonato de calcio, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, estearato de monoglicérido, almidón y lactosa; inhibidores de 10 desintegración tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y un aceite hidrogenado; mejoradores de absorción tales como una base de amonio cuaternario y laurilsulfato de sodio; humectantes tales como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, kaolín, bentonita y ácido silícico 15 coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, una sal de estearato, un polvo de ácido bórico y polietilenglicol. Además, si es necesario, la tableta se puede conformar en una tableta recubierta con una composición de recubrimiento habitual tal como una tableta recubierta con azúcar, una 20 tableta recubierta con gelatina, una tableta recubierta con material entérico, una tableta recubierta con película, una tableta de capa doble o una tableta de capa múltiple.

Cuando el compuesto se conforma en una píldora, se pueden utilizar una amplia variedad de sustancias conocidas 25 de manera convencional como portadores en este campo y los ejemplos de las mismas incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, un aceite vegetal hidrogenado, kaolín y talco; aglutinantes tales como polvo de goma arábiga, como polvo de tragacanto, gelatina y etanol; y disintegrantes tales como laminarano y agar.

000067

Cuando el compuesto se forma en un supositorio, se puede utilizar una amplia variedad de sustancias conocidas convencionalmente como portadores en este campo y los ejemplos de los mismos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcohol superior, gelatina y glicéridos semisintéticos.

Cuando el compuesto se formula como una inyección, un líquido o una suspensión se esteriliza y preferiblemente es isotónico a la sangre. Cuando el compuesto se formula como un líquido, una emulsión o una suspensión se puede utilizar cualquier sustancia usada comúnmente como un diluyente en este campo y los ejemplos de las mismas incluyen agua, alcohol etílico, propilenglicol, alcohol isoestarálico etoxilado, alcohol isoesterarílico polioxilado y ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán. En este caso se puede agregar cloruro de sodio, glucosa o glicerina a la preparación farmacéutica en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica. Además también se puede agregar a la preparación un agente solubilizante común, un amortiguador, un agente suavizante o similar también se pueden agregar a la preparación.

Además, si es necesario se pueden agregar a la preparación un agente colorante, un conservador, un perfume, un sabor, un edulcorante o similar u otro producto farmacéutico.

La cantidad del compuesto de ingrediente activo que va a estar contenido en la preparación farmacéutica descrita en lo anterior no se limita particularmente y se selecciona adecuadamente de una amplia gama de cantidades, no obstante, se prefiere establecer la cantidad en un intervalo

000088

generalmente de 1 a 70% en peso, de manera preferible de 1 a 30% en peso de la composición total.

La dosis del compuesto de ingrediente activo varía dependiendo de los síntomas, edad, peso corporal, método de administración, forma de dosificación y similar, no obstante, el compuesto se puede administrar a un adulto a una dosis diaria generalmente de 0.001 mg/kg (preferiblemente 0.01 mg/kg, de manera más preferible 0.1 mg/kg) como el límite inferior y 200 mg/kg (preferiblemente 20 mg/kg, de manera más preferible 10 mg/kg) como el límite superior una o varias veces.

El compuesto de la invención se puede utilizar en combinación con cualquiera de los diversos agentes terapéuticos o profilácticos para las enfermedades descritas en lo anterior en las cuales se considera a la invención como eficaz. Por ejemplo, el compuesto de la invención se puede utilizar en combinación con uno o más compuestos que tienen actividad para disminuir la secreción de ácido gástrico, uno o más compuestos que tienen actividad para aliviar el reflujo gastroesofágico y particularmente en el caso en donde el compuesto de la invención se utiliza para reducir esofagitis erosionante o no erosionante, uno o más compuestos que tienen actividad para reducir la irritación al esófago y estómago o inflamación en los mismos, un compuesto que tiene actividad analgésica, uno o más compuestos que tienen actividad de promover la secreción intestinal o el fluido intestinal por lo que alivia los síntomas de síndrome de intestino irritable con constipación y constipación, uno o más compuestos que tienen actividad antidepresiva-ansiolítica y/o uno o más compuestos que tienen actividad mixta de motilidad y dolor.

000069

En el caso en donde el compuesto se utiliza en combinación con otro compuesto, estos compuestos se pueden administrar de manera simultánea o separados y continuamente o con un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que van a ser administradas de manera conjunta se pueden formular como una preparación combinada o como preparaciones separadas.

Además, el compuesto de la invención tiene excelente actividad agonista de GPR38, un alto índice de seguridad y baja toxicidad y por lo tanto es útil como un producto farmacéutico. En particular, al reducir la vida media del compuesto, el compuesto actúa localmente sobre tejidos gastrointestinales antes de ser metabolizado en el hígado y provoca menos exposición sistémica de manera que el compuesto presenta una mayor seguridad y menor toxicidad y por lo tanto es extremadamente útil como un producto farmacéutico.

VENTAJAS DE LA INVENCION

El compuesto de derivado de ciclohexano y una sal farmacológicamente aceptable del mismo los cuales son cada uno el compuesto de la invención tienen excelente actividad agonista para GPR38 y un excelente efecto de mejoramiento en los trastornos gastrointestinales, y así sucesivamente, y por lo tanto son útiles como un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades tales como trastornos gastrointestinales asociados con hipomotilidad, por ejemplo GERD, FD, trastorno de intestino funcional tal como síndrome de intestino irritable, gastroparesis diabética, constipación, disfunción de intestino inducida por opioides, íleo paralítico, parálisis gastrointestinal post-quirúrgica, síndromes gastrointestinales asociados con escleroderma, etc., y además

000070

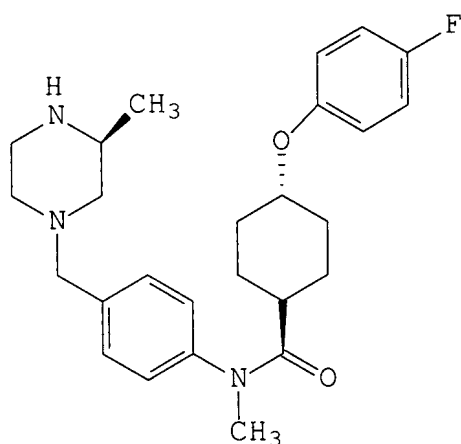
como un auxiliar farmacéutico para uso en un pretratamiento para examen por rayos X con enema de bario por lavado intestinal oral.

MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Subsecuentemente la invención se describirá con mayor detalle con referencia a los ejemplos y similares, no obstante, la invención no se limita a estos.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1 Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexan-carboxamida



(1A) trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexancarboxílico

Se disuelve en 10 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de etanol trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexancarboxilato de metilo (501 mg, 1.98 mmol), el cual es un compuesto conocido, y se agrega al mismo a temperatura ambiente 6.0 ml de una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y después la mezcla resultante se agita a 60°C durante 2 horas.

A la solución de reacción se le agrega ácido clorhídrico 2 N y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por

000071

destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (478 mg, 100%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.40-1.67 (4H, m), 2.05-2.21 (4H, m), 2.41 (1H, m), 4.10 (1H, m), 6.80-6.87 (2H, m), 6.92-6.98 (2H, m).

(1B) (2S)-4-[4-([trans-4-(4-fluorofenoxi)-ciclohexil]carbonil)amino]bencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 10 ml de dimetilformamida (2S)-4-[(4-aminofenil)metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (709 mg, 2.32 mmol), el cual es un compuesto conocido y se agrega al mismo a temperatura ambiente ácido trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexancarboxílico (553 mg, 2.32 mmol) producido en (1A) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolio (1.09 g, aproximadamente 3.5 mmol) y después la mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 a 60:40 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (1.15 g, rendimiento: 94%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.21 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.39-1.51 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.66-1.80 (2H, m), 1.91-2.13 (4H, m), 2.19-2.34 (3H, m), 2.56 (1H, d, $J = 11.0$

000072

Hz), 2.73 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.08 (1H, td, J = 3.0, 12.7 Hz), 3.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.48 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.79 (1H, m), 4.08-4.22 (2H, m), 6.80-6.88 (2H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz),
5 7.68 (1H, m).

(1C) (2S)-4-{4-[[[trans-4-(4-fluorofenoxi)-ciclohexil]carbonil](metil)amino]bencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 30 ml de dimetilformamida (2S)-4-[4-
10 ([trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil)amino]bencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.15 g, 2.18 mmol) producido en (1B) y se agrega al mismo a temperatura ambiente hidruro de sodio (60%, 279 mg, 6.98 mmol). Después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno
15 a temperatura ambiente durante 10 minutos, se agrega a la misma a temperatura ambiente yoduro de metilo (727 µl, 11.7 mmol), después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 1.5 horas.

A la solución de reacción se le agrega una solución
20 acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo
25 se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 a 60:40 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo claro (1.06 g, rendimiento: 90%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.05-1.19 (2H, m), 1.26 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.47 (9H, s), 1.60-1.83 (4H, m), 1.99-

000073

2.14 (3H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 2.61 (1H, d, J = 11.3 Hz),
2.77 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.13 (1H, td, J = 3.1, 12.7 Hz),
3.25 (3H, s), 3.45 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.56 (1H, d, J =
13.7 Hz), 3.83 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.06 (1H, m), 4.22 (1H, s
5 amplio), 6.74-6.81 (2H, m), 6.88-6.96 (2H, m), 7.13 (2H, d, J
= 8.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.2 Hz).

(1D) Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(4-{{(3S)-
3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 4 ml de diclorometano (2S)-4-{4-
10 {{[trans-4-(4-fluorofenoxi)-ciclohexil]carbonil}(metil)-
amino]bencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo
(237 mg, 0.439 mmol) producido en (1C) y se agrega al mismo a
temperatura ambiente 1 ml de ácido trifluoroacético y después
la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante
15 1 hora.

Al residuo obtenido por separación por destilación
el disolvente en solución de reacción bajo presión reducida
se le agrega una solución acuosa saturada de carbonato ácido
de sodio y el material orgánico se extrae tres veces con
20 acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de
sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa
por destilación bajo presión reducida, por lo que se obtiene
un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se
purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH
25 {una gel de sílice en la cual el aminopropilsilano se ha
unido químicamente a un grupo silanol sobre la superficie de
la sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 a 20:80 (v/v)),
por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite
incoloro (83.0 mg, rendimiento: 43%).

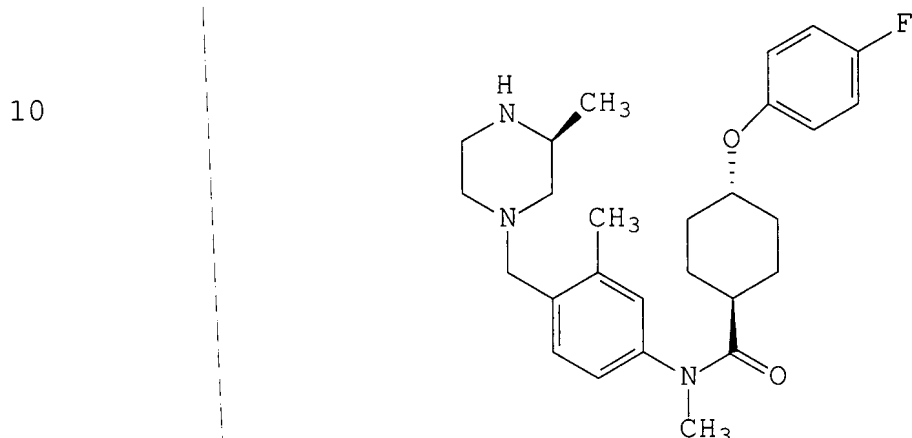
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.04 (3H, d, J = 6.7 Hz),

000074

1.04-1.12 (2H, m), 1.48-1.84 (6H, m), 1.99-2.14 (3H, m), 2.24 (1H, m), 2.71-2.81 (2H, m), 2.83-3.02 (3H, m), 3.24 (3H, s), 3.52 (2H, s), 4.06 (1H, m), 6.72-6.81 (2H, m), 6.88-6.97 (2H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz).

5 EM (ESI) m/z: 440 (M+H)+.

EJEMPLO 2 Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexan-carboxamida



(2A) (2S)-4-(4-[[[(cis-4-hidroxiciclohexil)-carbonil](metil)amino}-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 30 ml de dimetilformamida (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (3.04 g, 9.13 mmol), el cual es un compuesto conocido, y se agrega al mismo a temperatura ambiente ácido cis-4-hidroxiciclohexancarboxílico (5.27 g, 36.6 mmol) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolio (11.5 g, aproximadamente 37 mmol) a temperatura ambiente, y después la mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente.

20

25

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se

000075

seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 80:20 (v/v), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (4.05 g, rendimiento: 97%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.22 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.23-1.35 (2H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 1.86-2.07 (3H, m), 2.16-2.31 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.59 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 2.73 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.08 (1H, td, $J = 3.2, 12.6$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (2H, s), 3.81 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.89 (1H, s amplio), 4.21 (1H, s amplio), 6.92-6.98 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

(2B) 2S)-4-{4-[[trans-4-(4-fluorofenoxi)-ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelven en 10 ml de tolueno (2S)-4-(4-[[cis-4-hidroxiciclohexil]carbonil]-(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (221 mg, 0.482 mmol) producido en (2A) y se agregan al mismo a temperatura ambiente 4-fluorofenol (97.2 mg, 0.86 mmol) y cianometiltributilfosforano (232 μl , 0.866 mmol) y después la mezcla resultante se agita durante 2 horas mientras se calienta a reflujo. El residuo que se obtiene por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se disuelve en 8 ml de tetrahidrofurano y se agregan a la misma 2 ml de agua y N-metilmorfolin-N-óxido (169 mg, 1.44 mmol) y una solución acuosa de tetróxido de osmio (10%, 147 μl , 0.0241 mmol) y posteriormente la

000075

mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente.

5 A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato
10 de etilo = 100:0 a 50:50 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo claro (80.0 mg, rendimiento: 30%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.04-1.20 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.61-1.84 (4H, m), 1.98-
15 2.14 (3H, m), 2.17-2.30 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.08 (1H, td, $J = 3.0$, 12.7 Hz), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.82 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.07 (1H, m), 4.23 (1H, s amplio), 6.74-6.81 (2H, m), 6.89-6.99 (4H, m), 7.31 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

20 (2C) Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-
{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexan-
carboxamida

Se disuelve en 4 ml de diclorometano 2S)-4-{4-
[{{trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil}-carbonil}(metil)-
25 amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de
terbutilo (271 mg, 0.490 mmol) producido en (2B) y se agrega
al mismo a temperatura ambiente 1 ml de ácido
trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita a
temperatura ambiente durante 1.5 horas.

Al residuo que se obtiene por separación por

000077

5 sodio anhidro y se filtra, por lo que se obtiene el compuesto
objetivo como un aceite incoloro (133 mg, rendimiento: 60%).

10 3.47 (2H, s), 4.07 (1H, m), 6.74-6.82 (2H, m), 6.88-7.00 4H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.4 Hz).

EM (ESI) m/z : 454 (M+H)⁺.

15 metilciclohexancarboxamida



(3A)

fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil}amino)bencil]-2-

25 metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 5 ml de dimetilformamida (2S)-4-[(4-amino-2-clorofenil)metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (309 mg, 0.912 mmol), el cual es un compuesto conocido y se agregan al mismo a temperatura ambiente ácido trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexancarboxílico (217 mg, 0.912

000078

mmol) producido en (1A) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolio (515 mg, aproximadamente 1.6 mmol) y después la mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente.

5 A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida
10 por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 a 60:40 (v/v), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo claro (336 mg, rendimiento: 66%).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.23 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.46 (9H, s), 1.43-1.55 (2H, m), 1.66-1.80 (2H, m), 2.01-2.12 (3H, m), 2.18-2.32 (4H, m), 2.59 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.73 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.08 (1H, td, J = 3.4, 12.7 Hz), 3.52 (2H, s), 3.80 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.07-4.24 (2H, m), 6.81-
20 6.88 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m), 7.28 (1H, s amplio), 7.34 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.0 Hz).

(3B) (2S)-4-{2-cloro-4-[[[trans-4-(4-fluorofenoxi)-ciclohexil]carbonil}(metil)amino]bencil}-2-metilpiperazin-1-
25 carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 10 ml de dimetilformamida (2S)-4-[2-cloro-4-([trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]-carbonil)amino]bencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (336 mg, 0.602 mmol) producido en (3A) y se agrega al mismo a temperatura ambiente hidruro de sodio (60%, 72.3

mg, 1.81 mmol). Después de que la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos, se agrega a la misma a temperatura ambiente yoduro de metilo (113 µl, 1.81 mmol) y después la
5 mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 1 hora. Adicionalmente se agrega a la misma yoduro de metilo (113 µl, 1.81 mmol) y la mezcla resultante se agita a 50°C durante 30 minutos, y después se agrega a la misma hidruro de sodio (60 %, 72.3 mg, 1.81 mmol) y la mezcla
10 resultante se agita a 50°C durante 1 hora.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el
15 disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo 80:20 a 60:40 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo claro
20 (296 mg, rendimiento: 86%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.08-1.24 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.47 (9H, s), 1.61-1.84 (4H, m), 2.06-2.28 (4H, m), 2.32 (1H, dd, J = 3.7, 11.1 Hz), 2.64 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.79 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.14 (1H, td, J = 3.2, 12.7 Hz), 3.24 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.85 (1H, d, J = 12.5 Hz), 4.08 (1H, m), 4.25 (1H, s amplio), 6.74-6.83 (2H, m), 6.89-6.97 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(3C) Trans-N-(3-cloro-4-([(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-4-(4-fluorofenoxi)-N-metilciclohexan-

000080

carboxamida

Se disuelve en 4 ml de diclorometano (2S)-4-{2-cloro-4-[[[trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]-carbonil](metil)amino]bencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato
5 de terbutilo (296 mg, 0.517 mmol) producido en (3B) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 1 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

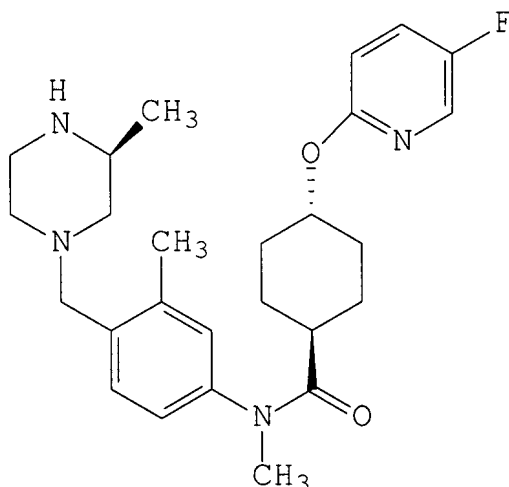
Al residuo obtenido por separación por destilación
10 el disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se agrega una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por
15 destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo claro (230 mg, rendimiento: 94%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.15-1.25 (2H, m), 1.19 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.62-1.85 (4H, m), 2.05-2.17 (3H, m),
20 2.23 (1H, m), 2.39 (1H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 2.98-3.18 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.66 (2H, s), 4.08 (1H, m), 6.74-6.82 (2H, m), 6.88-6.98 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.2 Hz).

EM (ESI) m/z: 474 (M+H)+

25 EJEMPLO 4 Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexancarboxamida y clorhidrato de la misma

000081



(4A) (2S)-4-(4-((trans-4-hidroxiciclohexil)-
carbonil](metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-
carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 50 ml de etanol (2S)-4-[(4-amino-2-
metilfenil)metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo
(2.99 g, 8.98 mmol), y se agregan al mismo a temperatura
ambiente ácido trans-4-hidroxiciclohexancarboxílico (5.18 g,
35.9 mmol) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-
triazin-2-il)-4-metilmorfolio (11.3 g, aproximadamente 36
mol) y después la mezcla resultante se agita durante la noche
a temperatura ambiente. Adicionalmente se agregan al mismo a
temperatura ambiente ácido trans-4-
hidroxiciclohexancarboxílico (2.59 g, 18.0 mmol) e hidrato de
cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-
metilmorfolio (5.65 g, aproximadamente 18 mmol) y después la
mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura
ambiente.

A la solución de reacción se le agrega una solución
acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el material
orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se
seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el
disolvente se separa por destilación bajo presión reducida

000082

por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 80:20 (v/v), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco
5 (3.92 g, rendimiento: 95%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.90-1.05 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.21-1.35 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.54-1.75 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.73 (1H, d, J =
10 11.0 Hz), 3.08 (1H, td, J = 3.0, 12.7 Hz), 3.21 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.57 (1H, m), 3.81 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.21 (1H, s amplio), 6.91-6.97 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz).

(4B) (2S)-4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxilciclohexil]carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-
15 metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 10 ml de dimetilformamida (2S)-4-(4-{[(trans-4-hidroxiciclohexil)carbonil](metil)amino}-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (796 mg, 1.73 mmol) producido en (4A) y se agrega al mismo a
20 temperatura ambiente hidruro de sodio (60%, 346 mg, 8.65 mmol). Después de que la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos, se agregan a la misma a temperatura ambiente 2,5-difluoropiridina (283 µl, 3.11 mmol) y después la mezcla
25 resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 2 horas, y después se filtra bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 1.5 horas.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca

000083

sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 a 50:50 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (592 mg, rendimiento: 62%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.04-1.19(2H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.47(9H, s), 1.70-1.83 (4H, m), 2.03(1H, td, J = 3.2, 11.6 Hz), 2.08-2.17 (2H, m), 2.17-2.30 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.74 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.08(1H, td, J = 3.0, 12.7 Hz), 3.24 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.82(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.22 (1H, s amplio), 4.87 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J = 3.5, 9.4 Hz), 6.92-7.00 (2H, m), 7.22-7.35 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 3.1 Hz).

(4C) Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]-ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 8 ml de diclorometano (2S)-4-{4-[[({trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)-carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (592 mg, 1.07 mmol) producido en (4B) y se agregan al mismo 2 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

Al residuo que se obtiene por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se le agrega una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de

000084

sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (462 mg, rendimiento: 95%).

5 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.05-1.22 (2H, m), 1.30 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.69-1.83 (4H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.48 (1H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.20-3.32 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.55 (2H, s), 4.87 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J = 3.5, 9.0$ Hz), 6.96-7.03
10 (2H, m), 7.23-7.33 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J = 3.1$ Hz).

EM (ESI) m/z : 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

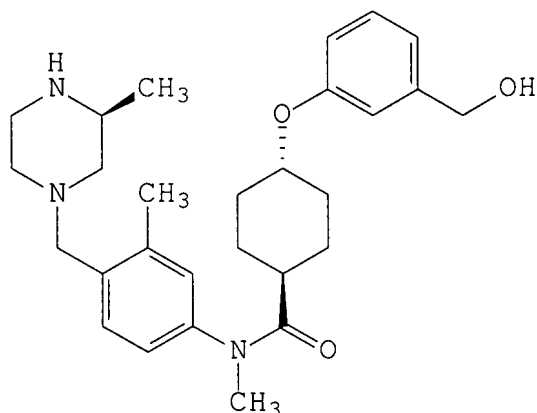
(4D) Clorhidrato de trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexancarboxamida

15 Se disuelve en 2 ml de dioxano trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida (520 mg, 1.14 mmol) producida en (4C) y se agregan a la misma a temperatura ambiente 2 ml de agua y ácido clorhídrico 2 N
20 (570 μl , 1.14 mmol) y después la mezcla resultante se congela a -78°C . La mezcla congelada se liofiliza utilizando un liofilizador por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (556 mg, rendimiento: 100%).

EM (ESI) m/z : 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 EJEMPLO 5 Trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

000085



(5A) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(metoxycarbonil)-fenoxi]ciclohexil)carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 20 ml de tolueno (2S)-4-(4-{[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (525 mg, 1.14 mmol) producido en (2A) y se agregan al mismo a temperatura ambiente 3-hidroxibenzoato de metilo (313 mg, 2.05 mmol) y cianometiltributilfosforano (550 μ l, 2.05 mmol) y después la mezcla resultante se agita durante 2.5 horas mientras se calienta a reflujo.

El residuo que se obtiene por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 50:50 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo claro (172 mg, rendimiento: 25%)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.09-1.25 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.66-1.84 (4H, m), 2.04 (1H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.17-2.31 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 2.74 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.24

000086

(3H, s), 3.43 (2H, s), 3.82 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.18-4.28 (2H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.02 (1H, dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz), 7.27-7.35 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

5 (5B) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]ciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 20 ml de tetrahidrofurano (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(metoxycarbonil)fenoxi]ciclohexil)carbonil]-(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato
10 de terbutilo (431 mg, 0.727 mmol) producido en (5A) y se agregan al mismo, a 0°C, hidruro de litio y aluminio (82.8 mg, 2.18 mmol) y después la mezcla resultante se agita a 0°C durante 30 minutos.

15 A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida
20 por lo que se obtiene el producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (165 mg, rendimiento: 40%).

25 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.05-1.23 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.60-1.84 (4H, m), 1.96-2.16 (3H, m), 2.16-2.30 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.73 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.08 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.81 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.10-4.26 (2H, m), 4.64 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 1.8, 8.0$ Hz), 6.83-7.01

000087

(4H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(5C) Trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

5 Se disuelve en 8 ml de diclorometano (2S)-4-{4-
[({trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]ciclohexil)carbonil)-
(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato
de terbutilo (718 mg, 1.27 mmol) producido en (5B) y se
agrega al mismo a temperatura ambiente 2 ml de ácido
10 trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita a
temperatura ambiente durante 1 hora.

El residuo que se obtiene se separa por destilación
del disolvente en la solución de reacción bajo presión
reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de
15 sílice NH (acetato de etilo: metanol = 100:00 a 90:10 (v/v)),
por lo que se obtiene el compuesto del título como un aceite
incoloro (533 mg, rendimiento: 90%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz),
1.08-1.22 (2H, m), 1.63-1.90 (5H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 2.26
20 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.69-2.79 (2H, m), 2.81-3.00 (3H, m),
3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.18 (1H, m), 4.64 (2H, s), 6.76
(1H, dd, J = 2.2, 8.0 Hz), 6.84-6.99 (4H, m), 7.23 (1H, t, J
= 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz).

EM (ESI) m/z: 466 (M+H)⁺.

25 (5D) clorhidrato de trans-4-[3-
(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-
metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

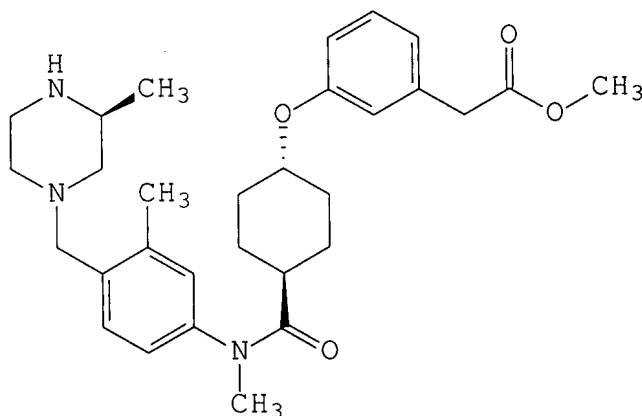
Se disuelve trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-
metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida (532 mg, 1.14 mmol)

000088

producida en (5C), en un solvente mixto de 4 ml de dioxano y 2 ml de agua y se agrega al mismo, a temperatura ambiente ácido clorhídrico 2 N (570 μ l, 1.14 mmol) y después la mezcla resultante se congela a -78°C . La mezcla congelada se liofiliza utilizando un liofilizador por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (477 mg, rendimiento: 84%).

EM (ESI) m/z: 466 (M+H)⁺.

EJEMPLO 6 [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acetato de metilo



(6A) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-metoxi-2-oxiethyl)fenoxi]ciclohexil)carbonil(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 20 ml de tolueno (2S)-4-(4-{[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil(metil)amino]-2-metilbencil)-2-metilpieprazin-1-carboxilato de terbutilo (430 mg, 0.937 mmol) producido en (2A) y se agregan al mismo a temperatura ambiente 3-hidroxifenilacetato de metilo (311 mg, 1.87 mmol) y cianometiltributilfosforano (502 μ l, 1.87 mmol) y después la mezcla resultante se agita durante 2 horas mientras se calienta a reflujo.

000089

El residuo que se obtiene por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 40:60 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo claro (255 mg, rendimiento: 45%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.07-1.23 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.66-1.82 (4H, m), 2.04 (1H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.18-2.29 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.74 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 3.08 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.82 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.11-4.27 (2H, m), 6.71-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.91-7.00 (2H, m), 7.19 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

(6B) [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{{(3S)-3-metilpiperazin-1-il}metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)-fenil]acetato de metilo

Se disuelve en 4 ml de diclorometano (2S)-4-{4-[[({trans-4-[3-(2-metoxi-2-oxietil)fenoxi]ciclohexil]-carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpieprazin-1-carboxilato de terbutilo (45.2 mg, 0.0745 mmol) producido en (6A) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 1 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

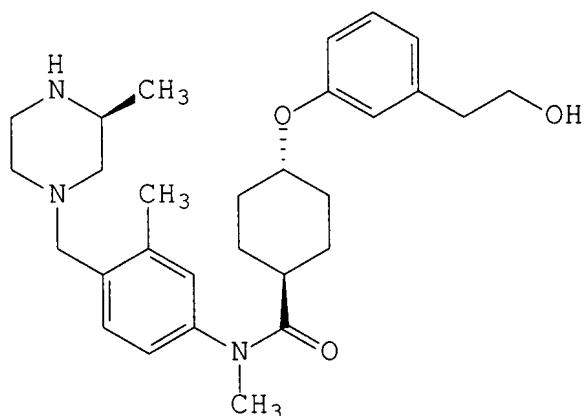
El residuo que se obtiene por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 50:50 a 0:100 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (30.8 mg, rendimiento: 82%).

000000

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.08-1.22 (2H, m), 1.63-1.91 (6H, m), 2.03-2.16 (3H, m), 2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-2.80 (2H, m), 2.83-3.02 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.68 (3H, s), 4.17 (1H, m), 6.71-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.92-6.99 (2H, m), 7.19 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

EM (ESI) m/z : 508 ($M+H$) $^+$.

EJEMPLO 7 Trans-4-[3-(2-hidroxietyl)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



(7A)

(2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-

hidroxietyl)fenoxi]ciclohexil}carbonil)(metil)amino]-2-

metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 3 ml de tetrahidrofurano (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-metoxi-2-oxietyl)fenoxi]ciclohexil}-carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (71.1 mg, 0.117 mmol) producido en (6A) y se agregan al mismo, a 0°C, hidruro de litio y aluminio (13.4 mg, 0.351 mmol) y después la mezcla resultante se agita a 0°C durante 20 minutos.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca

000091

sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice
5 (hexano:acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (61.0 mg, rendimiento: 90%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.08-1.22 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.47 (9H, s), 1.64-1.83 (4H, m), 2.03
10 (1H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.74 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.08 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.78-3.89 (3H, m); 4.11-4.28 (2H, m), 6.68-6.74 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.92-6.99 (2H, m), 7.19 (1H, m),
15 7.32 (1H, d, J = 7.8Hz).

(7B) Trans-4-[3-(2-hidroxietil)fenoxil]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpieprazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 4 ml de diclorometano (2S)-4-{4-
20 [(trans-4-[3-(2-hidroxietil)fenoxil]ciclohexil)carbonil)-(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1carboxilato de terbutilo (61.0 mg, 0.105 mmol) producido en (7A), y se agrega al mismo a temperatura ambiente 1 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita a
25 temperatura ambiente durante 1 hora.

El residuo obtenido por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 90:10 (v/v)) por lo que el compuesto objetivo se obtiene como un aceite

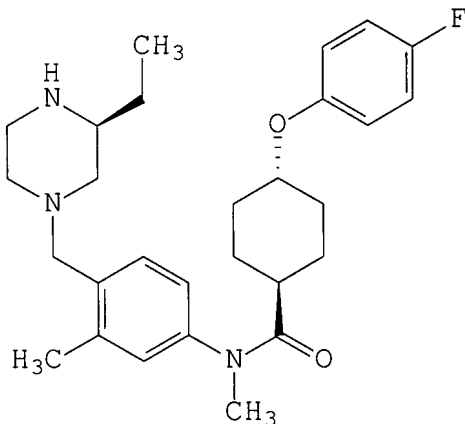
000092

incoloro (45.3 mg, rendimiento: 90%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.04 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.09-1.22 (2H, m), 1.63-1.83 (7H, m), 2.01-2.15 (3H, m), 2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-2.78 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.83-3.00 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.83 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.17 (1H, m), 6.67-6.74 (2H, m), 6.78 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

EM (ESI) m/z : 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLO 8 Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(4-
{[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]metil}fenil)-
ciclohexancarboxamida



(8a) Trans-N-(4-bromo-3-metilfenil)-4-(4-fluorofenoxi)-N-metilciclohexancarboxamida

Se disuelve en 20 ml de dimetilformamida (2S)-4-
[(4-aminofenil)metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de
terbutilo (744 mg, 3.99 mmol), el cual es un compuesto
conocido, y se agregan al mismo a temperatura ambiente ácido
trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexancarboxílico (1.05 g,
4.41 mmol) producido en (1A) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-
1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolio (1.38 g, aproximadamente
4.4 mmol) y después la mezcla resultante se agita durante la
noche a temperatura ambiente.

000093

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el sólido que se obtiene se lava con hexano. El sólido resultante se disuelve en 20 ml de dimetilformamida y se agrega al mismo, a 0°C, hidruro de sodio (60%, 182 mg, 4.55 mmol). Después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 10 minutos, se agrega al mismo, a 0°C yoduro de metilo (355 µl, 5.72 mmol) y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 60:40 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido amarillo claro (1.31 g, rendimiento: 78%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.23-1.10 (2H, m), 1.81-1.62 (4H, m), 2.09 (2H, d, J = 10.6 Hz), 2.29-2.16 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.21 (3H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 6.81-6.75 (2H, m), 6.95-6.86 (3H, m), 7.06 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(8B) Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-vinilfenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelven en 4 ml de dioxano y 2 ml de agua

000094

trans-N-(4-bromo-3-metilfenil)-4-(4-fluorofenoxi)-N-metilciclohexancarboxamida (709 mg, 1.82 mmol) producida en (8A), acetato de paladio (20.0 mg, 0.0891 mmol), 2-ciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (74.0 mg, 0.180 mmol) y carbonato de potasio (745 mg, 5.39 mmol) y se agrega al mismo a temperatura ambiente vinilboronato de pinacol (416 mg, 2.70 mmol) y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 3 horas. A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 0:100 (v/v)), por que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo claro (548 mg, rendimiento: 82%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.23-1.10 (2H, m), 1.84-1.62 (4H, m), 2.09 (2H, d, J = 9.4 Hz), 2.32-2.22 (1H, m), 2.38 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 5.38 (1H, d, J = 11.3 Hz), 5.69 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.81-6.74 (2H, m), 7.01-6.88 (5H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(8C) Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-(4-formil-3-metilfenil)-N-metilciclohexancarboxamida

Se disuelven trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-vinilfenil)ciclohexancarboxamida (548 mg, 1.49 mmol) producido en (8B) y N-metilmorfolina-N-óxido (228 mg, 1.95 mmol) en 1.5 ml de tetrahidrofurano, 1.5 ml de acetona y 1.5 ml de agua y se agrega a la misma, a 0°C una solución de tetróxido de osmio en terbutanol (0.15 ml, 0.0120 mmol).

000085

Después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se agrega peryodato de sodio (640 mg, 2.99 mmol) a la misma a 0°C y después la mezcla resultante se agita a 0°C durante 3 horas.

5 A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene
10 un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 0:100 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo claro (394 mg, rendimiento: 72%).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.25-1.11 (2H, m), 1.85-1.64 (4H, m), 2.16-2.07 (2H, m), 2.34-2.22 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.28 (3H, s), 4.12-4.03 (1H, m), 6.81-6.75 (2H, m), 7.10 (1H, s), 6.96-6.89 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 10.29 (1H, s).

20 (8D) (2S)-4-{4[{{[trans-4-(4-fluorofenoxi)-ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-etilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelven trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-(4-formil-3-metilfenil)-N-metilciclohexancarboxamida (55.0 mg, 0.149 mmol) producida en (8C) y (2S)-2-etilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (39.0 mg, 0.182 mmol) en 3 ml de diclorometano y se agrega al mismo, a temperatura ambiente, ácido acético (45.0 mg, 0.749 mmol) y después se agrega al mismo, a 0°C, triacetoxi borohidruro de sodio (48 mg, 0.226 mmol). Después, la mezcla resultante se agita bajo una

000096

atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 0:100 (v/v)), por lo que el compuesto objetivo se obtiene como un aceite incoloro (70.0 mg, rendimiento: 83%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.78 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.19-1.05 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.82-1.58 (6H, m), 2.16-2.02 (4H, m), 2.28-2.18 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.77-2.64 (2H, m), 3.08-2.96 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.48-3.35 (2H, m), 4.13-3.82 (3H, m), 6.80-6.74 (2H, m), 6.98-6.88 (4H, m), 7.29 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

(8E) Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-
{[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]metil}fenil)-
ciclohexancarboxamida

Se disuelve (2S)-4-{4-[[trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-etilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (70.0 mg, 0.123 mmol) producido en (8D) en 1 ml de diclorometano y se agrega al mismo, a temperatura ambiente, 0.5 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

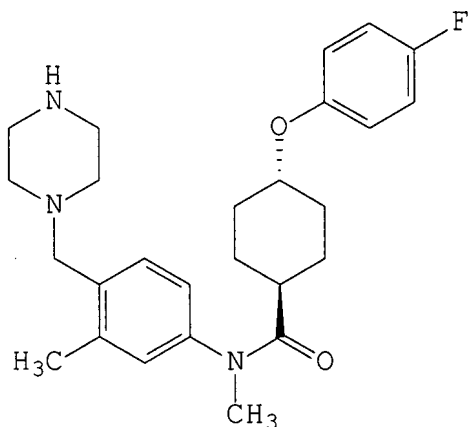
Al residuo obtenido por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión

000097

reducida se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:80:20 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (50.0 mg, rendimiento: 88%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.20-1.07 (2H, m), 1.45-1.35 (2H, m), 1.84-1.61 (5H, m), 2.15-2.05 (3H, m), 2.29-2.19 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.63 (1H, m), 2.83-2.71 (2H, m), 2.90 (1H, td, $J = 11.5, 2.9$ Hz), 3.04-2.97 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.46 (2H, s), 4.09-4.02 (1H, m), 6.80-6.74 (2H, m), 6.97-6.89 (4H, m), 7.33 (1H, d, $J = 7.82$ Hz).

EJEMPLO 9 Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexancarboxamida



(9A) 4-{4-[[[trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]-carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelven trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-(4-formil-3-metilfenil)-N-metilciclohexancarboxamida (55.0 mg, 0.149 mmol)

000088

producida en (8C) y piperazin-1-carboxilato de terbutilo (33.0 mg, 0.177 mmol) en 3 ml de diclorometano y se agrega al mismo, a temperatura ambiente, ácido acético (45.0 mg, 0.749 mmol) y después se agrega al mismo, a 0°C, triacetoxiborohidruro de sodio (48 mg, 0.226 mmol). Después, la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 0:100 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (47 mg, rendimiento: 58%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.21-1.08 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.83-1.63 (4H, m), 2.15-2.00 (2H, m), 2.30-2.19 (1H, m), 2.46-2.35 (7H, m), 3.23 (3H, s), 3.51-3.40 (6H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 6.81-6.74 (2H, m), 7.00-6.87 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.4 Hz).

(9B) Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexancarboxamida

Se disuelve 4-{4-[[trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-

metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo (47.0 mg, 0.0870 mmol) producido en (9A) en 1 ml de diclorometano y se agrega al mismo, a temperatura ambiente, 0.5 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

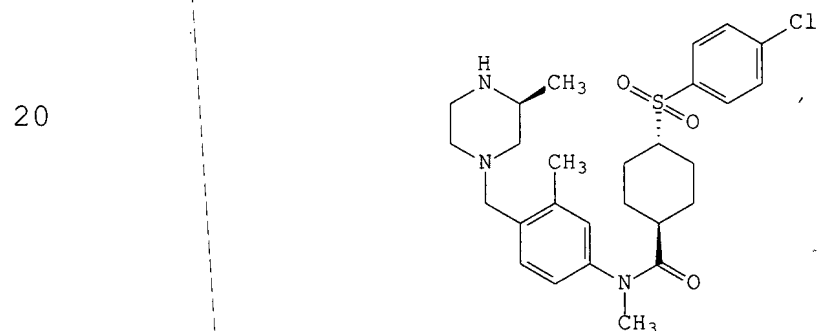
Al residuo obtenido por separación por destilación del

000099

disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se
agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el
material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica
se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el
5 disolvente se separa por destilación bajo presión reducida, por
lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se
obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice
NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a
0:80:20 (v/v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como
10 un aceite incoloro (35.0 mg, rendimiento: 91%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.20-1.08 (2H, m), 1.82-1.61
(4H, m), 2.13-2.05 (2H, m), 2.30-2.20 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.45
(4H, s), 2.91 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.22 (3H, s), 3.46 (2H, s),
4.09-4.01 (1H, m), 6.80-6.74 (2H, m), 6.97-6.89 (4H, m), 7.33
15 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

EJEMPLO 10 4-[(4-clorofenil)sulfonil]-N-metil-N-(3-
metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



(10A) trans-4-[(4-
25 clorofenil)sulfanil]ciclohexancarboxilato de metilo

A una solución de cis-4-
hidroxiciclohexancarboxilato de metilo (500 mg, 3.16 mmol) en
30 ml de tolueno, se agrega 4-clorobenzenotiol (457 mg, 3.16
mmol) y cianometiltributilfosforano (915 mg, 3.16 mmol) y
la mezcla resultante se agita a 100°C durante 2 horas.

000100

Después, el residuo que se obtiene por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 a 85:15 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto del título como un aceite (206 mg, rendimiento: 26%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm: 7.33 (2H, dd, $J = 6.1, 2.0$ Hz), 7.26 (2H, dd, $J = 6.3, 3.2$ Hz), 3.66 (3H, s), 2.97 (1H, s), 2.29 (1H, s), 2.05 (4H, m), 1.52 (2H, m), 1.35 (2H, m).

(10B)

trans-4-[(4-

clorofenil)sulfonil]ciclohexancarboxilato de metilo

A una solución de trans-4-[(4-clorofenil)sulfonil]ciclohexancarboxilato de metilo (206 mg, 0.82 mmol) producido en (10A) en 8 ml de diclorometano a 0°C se agrega ácido m-clorobenzoico (390 mg, 1.80 mmol) y la mezcla resultante se agita a la misma temperatura durante 1 hora. Después, a la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la extracción se realiza una vez con acetato de etilo. La capa orgánica que se obtiene se lava con agua y una solución acuosa 10% de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida, y el residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 a 80:20 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto del título como un aceite (229 mg, rendimiento: 99%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm: 7.80 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.66 (3H, s), 2.89 (1H, m),

000101

2.25 (1H, m), 2.14 (4H, m), 1.46 (4H, m).

(10C) ácido trans-4-[(4-clorofenil)sulfonil]ciclohexancarboxílico

A una solución de trans-4-[(4-clorofenil)sulfonil]ciclohexancarboxilato de metilo (209 mg, 0.81 mmol) sintetizada en (10B) en 10 ml de metanol se agrega a temperatura ambiente hidróxido de sodio 2 N (0.5 ml, 1 mmol) y la mezcla resultante se agita a la misma temperatura durante 1 hora. Después, a la solución de reacción se le agrega ácido clorhídrico 2 N (0.5 ml, 1 mmol) y la extracción se realiza una vez con acetato de etilo. La capa orgánica que se obtiene se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:90 a 0:100 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto del título como un aceite (180 mg, rendimiento: 73%).

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm: 7.75 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.52 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.90 (2H, m), 4.24 (1H, s amplio), 3.83 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.44 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.10 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.24 (2H, m), 2.05 (1H, m), 1.97 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.55 (9H, s), 1.28 (9H, m).

(10D) (2S)-4-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]ciclohexil}carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de (2S)-4-[(4-amino-2-metilfenil)metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

000102

(90.6 mg, 0.30 mmol), el cual es un compuesto conocido y ácido trans-4-[(4-clorofenil)sulfonil]ciclohexancarboxílico (100 mg, 0.30 mmol) sintetizado en (10C) en 8 ml de N.N-dimetilformamida se agrega a temperatura ambiente hidrato
5 de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolio (106 mg, 0.36 mmol) y después la mezcla resultante se agita a la misma temperatura durante 20 horas. Después a la solución de reacción se le agrega agua y la extracción se realiza una vez con acetato de etilo. La capa
10 orgánica que se obtiene se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice
15 (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 50:50 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto del título como un aceite (80.2 mg, rendimiento: 45%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm: 7.75 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.90
20 (2H, m), 4.24 (1H, s amplio), 3.83 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.44 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.10 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.24 (2H, m), 2.05 (1H, m), 1.97 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.55 (9H, s), 1.28 (9H, m).

(10E) 4-[(4-clorofenil)sulfonil]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida
25

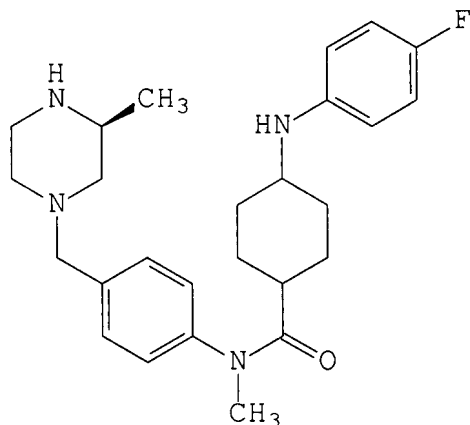
A una solución de (2S)-4-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]ciclohexil}carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (80.2 mg, 0.13 mmol) sintetizada en (10D) en 1 ml de

000103

diclorometano se agregan 10 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 90:10 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto del título como un aceite (50.1 mg, rendimiento: 100%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm: 7.75 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.91 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.98 (4H, m), 2.76 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, m), 2.07 (1H, m), 1.96 (2H, m), 1.78 (3H, m), 1.54 (2H, m), 1.26 (2H, m), 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz),

EJEMPLO 11 4-[(4-fluorofenil)amino]-N-metil-N-(4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



(11A) (2S)-2-metil-4-(4-{metil[(4-oxociclohexil)carbonil]amino}bencil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve ácido 4-oxociclohexancarboxílico (90 mg, 0.633 mmol) en 5 ml de diclorometano y se agrega a la misma, a 0°C cloruro de oxalilo (265 μl , 3.16 mmol) y una

000104

cantidad catalítica de dimetilformamida, y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. El residuo obtenido por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se disuelve en 15 ml de diclorometano y se agregan la mismo, a 0°C (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-carboxilato de terbutilo (100 mg, 0.313 mmol), el cual es un compuesto conocido y trietilamina (130 µl, 0.939 mmol) y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se agrega agua a temperatura ambiente y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 0:100 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como una sustancia sólida blanca (44.5 mg, rendimiento: 32%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.26 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.46 (9H, s), 1.94-2.08 (m, 5H), 2.18 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.44 (2H, d, J = 12.7 Hz), 2.60-2.66 (3H, m), 2.77 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.14 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.27 (3H, s), 3.47 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.57 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.83 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.22 (1H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.0 Hz).

(11B)

(2S)-4-{4-[(4-[(4-

000105

fluorofenil)amino]ciclohexil}carbonil)(metil)amino]bencil}

-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve (2S)-2-metil-4-(4-{metil[(4-oxociclohexil)carbonil]amino}bencil)piperazin-1-carboxilato

5 de terbutilo (44 mg, 0.10 mmol) producido en (11A), 4-fluoroanilina (0.010 ml, 0.10 mmol) y ácido acético (0.029 ml, 0.50 mmol) en 5.0 ml de tetrahidrofurano y se agrega al mismo triacetoxiborohidruro de sodio (42 mg, 0.20 mmol) y después la mezcla resultante se agita a 80°C durante 2 horas.

10 Después de que la temperatura de la solución de reacción regresa a la temperatura ambiente se agrega agua a la misma y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato
15 de magnesio anhidro y se filtra. Después el solvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 50:50 (v/v)), por lo que
20 se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo (28.8 mg, rendimiento: 53%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.25 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.31-1.37 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.78-1.85 (5H, m), 2.04-2.09 (1H, m), 2.18 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.30 (1H, m), 2.59 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.77 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.10-3.15 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.45 (2H, d, J = 13.7 Hz), 3.55 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.83 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.22 (1H, s), 6.51 (2H, dd, J = 4.4, 9.3 Hz), 6.86 (2H, dd, J = 8.8, 8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz).

(11C) 4-[(4-fluorofenil)amino]-N-metil-N-(4-{[(3S)-

000106

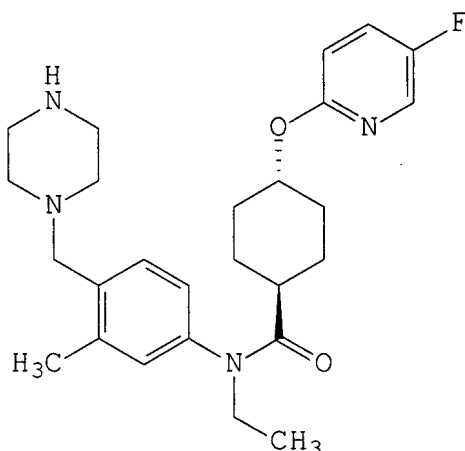
3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 2 ml de diclorometano (2S)-4-{4-[(4-fluorofenil)amino]ciclohexil}carbonil)(metil)amino]-bencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (28.8 mg, 0.053 mmol) producido en (11B) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 2 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se agregan 10 ml de tolueno a la solución de reacción, el solvente se separa por destilación bajo presión reducida. Al residuo que se obtiene se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:80:20 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (18.0 mg, rendimiento: 77%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.32-1.39 (2H, m), 1.48 (2H, d, J = 11.3 Hz), 1.74-1.88 (6H, m), 2.31 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 10.9 Hz), 2.95-2.99 (3H, m), 3.24 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.53 (2H, s), 6.51 (2H, dd, J = 4.3, 9.0 Hz), 6.86 (2H, dd, J = 8.6, 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz).

EJEMPLO 12 Trans-N-etil-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxil]-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-ciclohexancarboxamida

000107



(12A) 4-(4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)-

carbonil]amino)-2-metilbencil)piperazin-1-carboxilato de
terbutilo

Se disuelven en 35 ml de dimetilformamida 4-(4-amino-2-metilbencil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.00 g, 3.27 mmol), ácido 4-hidroxiciclohexancarboxílico (1.42 g, 9.85 mmol) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolio (2.74 g, aproximadamente 9.9 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua a temperatura ambiente y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa asaturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Posteriormente el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 0:100 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (1.04 g, rendimiento: 74%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.34 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.67 (2H, m), 2.01 (2H, d, J = 12.2 Hz), 2.11 (2H, d, J =

000108

12.2 Hz), 2.14-2.19 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.35 (4H, m); 3.38 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.64-3.69 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (1H, s).

(12B)

4-{4-[({trans-4-[5-fluoropiridin-2-

5 il)oxi]ciclohexil}carbonil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-
carboxilato de terbutilo

Se

disuolve

4-(4-{ [(trans-4-

hidroxíciclohexil)carbonil]amino}-2-metilbencil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (950 mg, 2.20 mmol) producido en (12A) en 30 ml de dimetilformamida y se agrega al mismo hidruro de sodio (63%, 100mg, 2.64 mmol). Después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agrega a la misma 2,5-difluoropiridina (320 mg, 2.78 mmol) y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 3 horas. A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánica se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 0:100 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (514 mg, rendimiento: 44%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.42-1.51 (2H, m), 1.46

(9H, s), 1.80 (2H, m), 2.04-2.08 (2H, m), 2.24-2.31 (3H, m);
2.33 (3H, s), 2.35 (4H, m), 3.38 (4H, m), 3.40 (2H, s), 4.92-
4.97 (1H, m), 6.65 (1H, dd, $J = 3.6, 9.0$ Hz), 7.17 (1H, d, J
 $= 8.3$ Hz), 7.29-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.46 (1H, s),

7.97 (1H, d, J = 3.6 Hz).

(12C) 4-{4-[etil({trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil}carbonil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo

5 Se disuelve 4-{4-[[{trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil}carbonil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo (48 mg, 0.0911 mmol) producido en (12B) en 10 ml de dimetilformamida y se agrega al mismo hidruro de sodio (63%, 10 mg, 0.182 mmol). Después la mezcla
10 resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agrega a la misma yoduro de etilo (15 µl, 0.182 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 30 minutos. A la solución de reacción se le
15 agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida
20 con lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 75:25 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (50 mg, rendimiento: 100%).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.09 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.13 (1H, m), 1.28 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.73-1.77 (4H, m), 2.08-2.16 (3H, m), 2.38 (3H, s), 2.42 (4H, m), 3.44 (4H, m), 3.48 (2H, s), 3.71 (2H, c, J = 7.1 Hz), 4.83-4.90 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J = 3.5, 9.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.94 (1H, s), 7.24-7.28 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.5 Hz),

000110

7.94 (1H, d, J = 3.5 Hz).

(12D) Trans-N-etil-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexancarboxamida

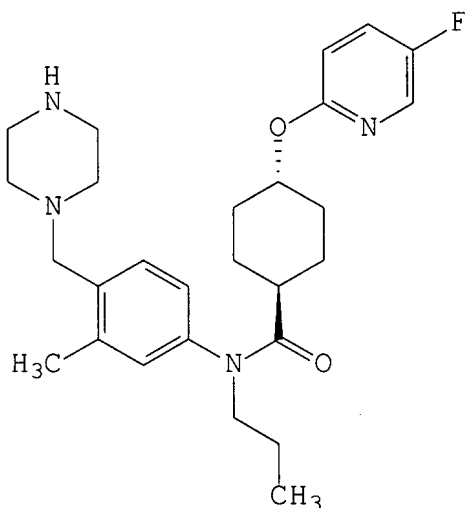
Se disuelve 4-{4-[etil({trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil}carbonil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo (50 mg, 0.0901 mmol) producido en (12C) en 2 ml de diclorometano y se agrega al mismo 1 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de que se agregan 10 ml de tolueno a la solución de reacción el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. Al residuo que se obtiene se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:90:10 (v/v/v)), por lo que el compuesto objetivo se obtiene como una sustancia amorfa incolora (40 mg, rendimiento: 98%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13 (1H, m), 1.72-1.76 (5H, m), 2.09-2.12 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.68 (4H, m), 3.12 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.71 (2H, c, J = 7.0 Hz), 4.82-4.89 (1H, m) 6.56 (1H, dd, J = 3.5, 9.0 Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 7.22-7.34 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 3.1 Hz).

000111

EJEMPLO 13 Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-N-propilciclohexancarboxamida



(13A) 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil)(propil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo (100 mg, 0.190 mmol) producido en (12B) en 10 ml de dimetilformamida y se agrega a la misma hidruro de sodio (63%, 15 mg, 0.379 mmol). Después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agrega a la misma a temperatura ambiente 1-yodopropano (37 µl, 0.379 mmol) y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el solvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de

etilo = 100:0 a 70:30 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (100 mg, rendimiento: 93%).

EM (ESI) m/z: 569 (M+H)⁺.

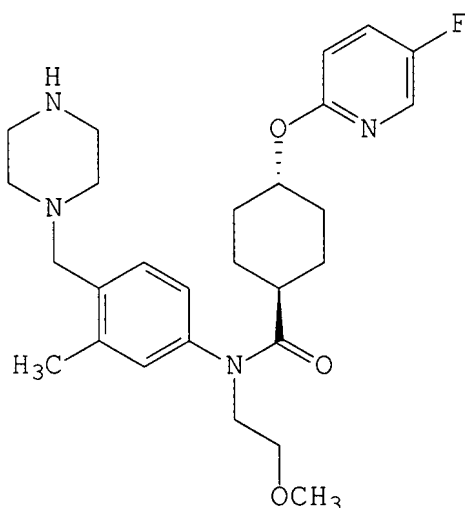
(13B) Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-N-propilciclohexancarboxamida

Se disuelve 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil](propil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo (100 mg, 0.176 mmol) producido en (13A) 5 ml de diclorometano y se agrega al mismo 2 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se agregan 10 ml de tolueno a la solución de reacción y el solvente se separa por destilación bajo presión reducida. Al residuo que se obtiene se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el solvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:90:10 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como una sustancia amorfa incolora (58 mg, rendimiento: 70%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.09-1.16 (2H, m), 1.46-1.55 (2H, m), 1.73-1.77 (4H, m), 2.09-2.17 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.45 (4H, m), 2.90 (4H, m),

3.46 (2H, s), 3.61 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.82-4.90 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J = 3.5, 9.0), 6.92 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.93 (1H, s), 7.24-7.28 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 3.1 Hz).

5 EJEMPLO 14 Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-(2-metoxietil)-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexancarboxamida



(14A) 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil)(2-metoxietil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo

20 Se disuelve 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo (78 mg, 0.148 mmol) producido en (12B) en 10 ml de dimetilformamida y se agrega al mismo hidruro de sodio (63%, 12 mg, 0.296 mmol). Después la mezcla
25 resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos se agrega 2-bromoetilmetiléter (28 µl, 0.296 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 2 horas. A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con

000114

acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 50:50 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (60 mg, rendimiento: 69%).

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.06-1.16 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.75-1.77 (4H, m), 2.10-2.21 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.41 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.44 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.51 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.61 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.84-4.89 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J = 3.5, 9.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.5 Hz), 15 6.99 (1H, s), 7.18-7.25 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 3.1 Hz).

(14B) Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-(2-metoxietil)-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexancarboxamida

20 Se disuelve 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil](2-metoxietil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo (60 mg, 0.103 mmol) producido en (14A) en 5 ml de diclorometano y se agregan al mismo 2 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 25 horas.

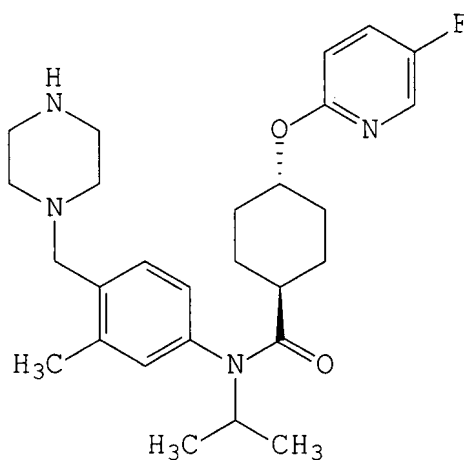
Después de que se agregan 10 ml de tolueno a la solución de reacción el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. Al residuo que se obtiene se le agrega

000115

una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:90:10 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como una sustancia amorfa incolora (41 mg, rendimiento: 82%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.07-1.17 (2H, m), 1.71-1.77 (4H, m), 2.08-2.12 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.45 (4H, m), 2.90 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.50 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.82-4.90 (1H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 3.5, 9.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.24-7.29 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 3.1$ Hz).

EJEMPLO 15 Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-isopropil-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexancarboxamida



(15A)

4-[4-(isopropilamino)-2-

000116

metilbencil]piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelven en 35 ml de 1,2-dicloroetano 4-(4-amino-2-metilbencil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (150 g, 0.491 mmol), 2-metoxipropeno (0.070 ml, 0.735 mmol),
5 ácido acético (0.042 ml, 0.735 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (155 mg, 0.735 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 horas.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el material
10 orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo.
15 El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 85:15 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como una sustancia amorfa incolora (187 mg, rendimiento: 100%).

20 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.20 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.35 (4H, m), 3.34 (2H, s), 3.38 (4H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 6.37 (1H, dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

(15B) trans-4-[(5-fluoropiridin-2-
25 il)oxi]ciclohexancarboxilato de terbutilo

Se disuelven en 50 ml de tolueno ácido trans-4-hidroxíciclohexancarboxílico (1.51 g, 0.0104 mol) y N,N-dimetilformamida di-terbutilacetal (4.99 ml, 0.0208 mmol) y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 6 horas. A la solución de reacción se le

000117

agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene trans-4-ciclohexancarboxilato de terbutilo como un aceite incoloro (0.960 g, rendimiento: 46%).

El trans-4-ciclohexancarboxilato de terbutilo que se obtiene (760 mg, 3.79 mmol) se disuelve en 50 ml de dimetilformamida y se agrega al mismo hidruro de sodio (63%, 290 mg, 7.58 mmol) y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agrega 2,5-difluoropiridina (440 mg, 3.79 mmol) y la mezcla resultante se agita a 100°C durante 2 horas. Después, a la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 95:5 (v/v)), por lo que se obtiene un compuesto objetivo como un aceite incoloro (511 mg, rendimiento: 45%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.44 (9H, s), 1.60 (2H, m), 1.64-1.75 (1H, m), 1.87-1.99 (1H, m), 2.03 (2H, dd, J = 2.5, 12.7 Hz), 2.16-2.26 (3H, m), 4.87-4.93 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J = 3.9, 9.3 Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 3.9 Hz).

(15C)

4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-

000118

il)oxi]ciclohexil}carbonil)(isopropil)amino]-2-
metilbencil]piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexancarboxilato de terbutilo (511 mg, 1.73 mmol) producido en (15B) en 5 ml de diclorometano y se agrega al mismo, a 0°C, 2 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de que se agregan 10 ml de tolueno a la solución de reacción el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida, seguido por secado, por lo que se obtiene ácido trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexancarboxílico como un aceite incoloro (310 mg, rendimiento: 74%). El ácido trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexancarboxílico que se obtiene (310 mg, 0.892 mmol) se disuelve en 5 ml de diclorometano y se agregan al mismo, a 0°C, cloruro de oxalilo (235 µl, 2.68 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilformamida y posteriormente la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. El residuo obtenido por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se disuelve en 15 ml de diclorometano y se agregan al mismo, a 0°C, 4-[4-(isopropilamino)-2-metilbencil]piperazin-1-carboxilato de terbutilo (113 mg, 0.325 mmol) producido en (5A) y trietilamina (125 µl, 0.892 mmol) y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

A la solución de reacción se le agrega agua a temperatura ambiente y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con una solución

acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo
5 que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 50:50 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (130 mg, rendimiento: 69%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.03 (6H, d, J = 5.9 Hz),
10 1.08 (1H, m), 1.20-1.24 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.73 (3H, m), 1.92-2.01 (3H, m), 2.07-2.10 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.43 (4H, m), 3.45 (4H, m), 3.50 (2H, d, J = 10.6 Hz), 4.82-4.89 (1H, m), 4.94-5.01 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J = 3.5, 9.0 Hz), 6.88 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94
15 (1H, d, J = 3.2 Hz).

(15D) Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-(isopropil)-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexancarboxamida

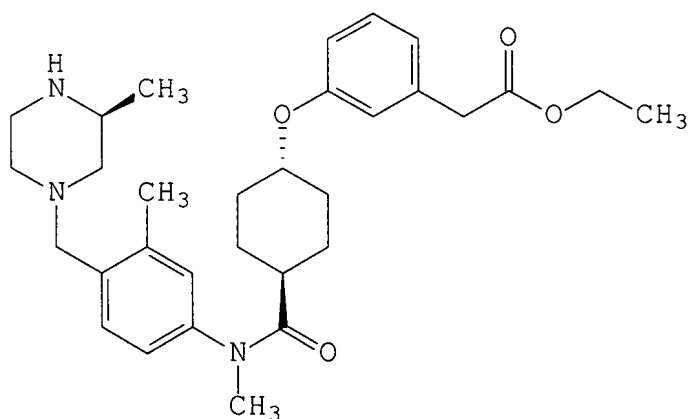
Se disuelve en 5 ml de diclorometano 4-{4-
20 [({trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil}-carbonil)(isopropil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo (130 mg, 0.229 mmol) producido en (15C) y se agrega al mismo, a 0°C, 2 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita
25 bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de que se agregan 10 ml de tolueno a la solución de reacción el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. Al residuo que se obtiene se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa

000120

orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 90:10 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (101 mg, rendimiento: 93%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.03 (6H, d, $J = 4.7$ Hz), 1.09 (1H, m), 1.20-1.22 (1H, m), 1.45 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 1.73 (3H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.07-2.10 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.45 (4H, m), 2.91 (4H, m), 3.48 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.82-4.89 (1H, m), 4.94-5.01 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J = 3.9, 9.4$ Hz), 6.88 (2H, m); 7.23-7.31 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

EJEMPLO 16 [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoyl]-ciclohexil}oxi)fenil]acetato de etilo y clorhidrato del mismo



(16A)

(2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-etoxy-2-

000121

oxietil)fenoxi]ciclohexil}carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelven en 50 ml de tolueno (2S)-4-(4-(((cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil)(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (4.48 g, 9.76 mmol) producido en (2A) y se agregan al mismo, a temperatura ambiente, 3-hidroxifenilacetato de etilo (1.76 g, 9.76 mmol) y cianometiltributilfosforano (3.92 ml, 14.6 mmol) y después la mezcla resultante se agita durante 1.5 horas mientras se calienta hasta reflujo.

El residuo obtenido por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 50:50 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (2.13 g, rendimiento: 35%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.06-1.23 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.25 (3H, 7, J = 7.0 Hz), 1.47 (9H, s), 1.63-1.84 (4H, m), 2.04 (1H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.17-2.29 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.74 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.09 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.82 (1H, d, J = 13.3 Hz), 4.14 (2H, c, J = 7.0 Hz), 4.11-4.27 (2H, m), 6.70-6.79 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.92-6.99 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.2 Hz).

(16B) [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}-oxi)fenil]acetato de etilo

Se disuelve en 8 ml de diclorometano (2S)-4-{4-[[({trans-4-[3-(2-etoxi-2-oxietil)fenoxi]ciclohexil}-

carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.06 g, 1.71 mmol) producido en (16A) y se agregan al mismo, a temperatura ambiente, 2 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se
5 agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

El residuo obtenido por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (v/v)),
10 por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (696 mg, rendimiento: 78%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.08-1.21 (2H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.54-1.84 (6H, m), 2.01-2.17 (3H, m), 2.26 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.70-2.81
15 (2H, m), 2.82-3.02 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.54 (2H, s), 4.09-4.22 (3H, m), 6.70-6.79 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.92-6.99 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz).

EM (ESI) m/z: 522 (M+H)⁺.

(16C) clorhidrato de [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
20 {[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-ciclohexil}oxi)fenil]acetato de etilo

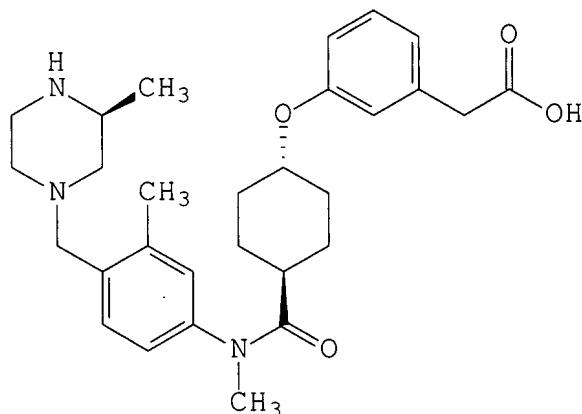
Se disuelve en 4 ml de dioxano [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-
25 carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acetato de etilo (631 mg, 1.21 mmol) producido en (16B) y se agregan al mismo, a temperatura ambiente, 1 ml de agua y ácido clorhídrico 2 N (605 µl, 1.21 mmol) y después la mezcla resultante se congela a -78°C. La mezcla congelada se liofiliza utilizando un liofilizador por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco.

996123

(623 mg, rendimiento: 92%).

EM (ESI) m/z: 522 (M+H)⁺.

EJEMPLO 17 ácido [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
5 {[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}oxi)fenil]acético y clorhidrato del mismo



(17A) ácido [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
15 metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}-
oxi)fenil]acético

Se disuelve en 20 ml de etanol (2S)-4-{4-[(trans-
4-[3-(2-etoxi-2-oxietil)fenoxi]ciclohexil)carbonil](metil)-
amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de
20 terbutilo (1.06 g, 1.71 mmol) producido en (16A) y se agrega
al mismo, a temperatura ambiente, una solución acuosa 2 N de
hidróxido de sodio (4.3 ml, 8.6 mmol) y después la mezcla
resultante se agita a 60°C durante 1.5 horas. Después, a la
solución que se obtiene por separación por destilación 4/5 de
25 la solución de reacción bajo presión reducida se agrega una
solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material
orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se
seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después el
disolvente se separa por destilación bajo presión reducida
por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo

000124

que se obtiene se disuelve en 40 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y la mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente.

El residuo que se obtiene por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice ODS (agua: metanol = 100:0 a 0:100 (v/v)), por lo que el compuesto objetivo se obtiene como una sustancia amorfa blanca (790 mg, rendimiento: 94%).

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 0.99-1.12 (2H, m), 1.31 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.59-1.73 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.22-2.35 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.49 (1H, m), 3.02 (2H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.17 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.32-3.44 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.69 (2H, s), 4.19 (1H, m), 6.71-6.86 (3H, m), 7.08-7.22 (3H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

EM (ESI) m/z : 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

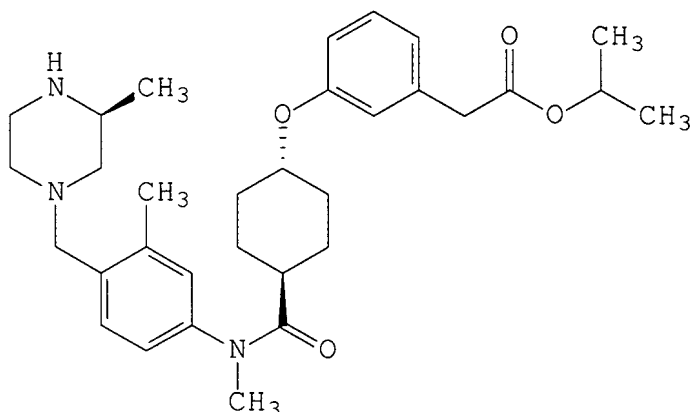
(17B) clorhidrato ácido de [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-ciclohexil}oxi)fenil]acético

Se disuelven en 3 ml de dioxano ácido [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acético (680 mg, 1.38 mmol) producido en (17A) y se agregan al mismo, a temperatura ambiente 3 ml de agua y ácido clorhídrico 2 N (689 μl , 1.38 mmol) y después la mezcla resultante se congela a -78°C . La mezcla congelada se liofiliza utilizando un liofilizador por lo que se obtiene en compuesto objetivo como un sólido blanco (728 mg, rendimiento: 100%).

EM (ESI) m/z : 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

000125

EJEMPLO 18 [3-((trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil)-oxi)fenil]acetato de isopropilo



(18A) [3-((trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil)-oxi)fenil]acetato de isopropilo

Se disuelven en 5 ml de etanol (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-etoxi-2-oxietil)fenoxi]ciclohexil)carbonil)-(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (150 mg, 0.242 mmol) producido en (16A) y se agregan al mismo, a temperatura ambiente, una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1.2 ml, 2.4 mmol) y después la mezcla resultante se agita a 60°C durante 1.5 horas.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se disuelve en 4 ml de isopropanol y se agrega al mismo 1 ml de ácido clorhídrico 2 N a temperatura ambiente y después la mezcla resultante se agita durante 3 horas mientras se calienta a reflujo.

000126

El residuo que se obtiene por separación de destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (metanol: diclorometano = 0:100 a 5:95 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (57.0 mg, rendimiento: 44%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.04 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.08-1.21 (2H, m), 1.22 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.56-1.83 (6H, m), 2.02-2.15 (3H, m), 2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.79 (2H, m), 2.82-3.01 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.51 (2H, s), 4.17 (1H, m), 5.00 (1H, m), 6.69-6.79 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.18 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

EM (ESI) m/z : 536 ($M+H$) $^+$.

EJEMPLO 19 Trans-4-(4-clorofenoxi)-N-metil-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexancarboxamida

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.10-1.20 (2H, m), 1.64-1.77 (3H, m), 2.08 (2H, d, $J = 9.4$ Hz), 2.23-2.29 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.45 (4H, m), 2.91 (4H, m), 3.23 (3H, s), 3.46 (2H, s), 4.10-4.14 (1H, m), 6.76 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

EJEMPLO 20 Trans-4-(4-cianofenoxi)-N-metil-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexancarboxamida

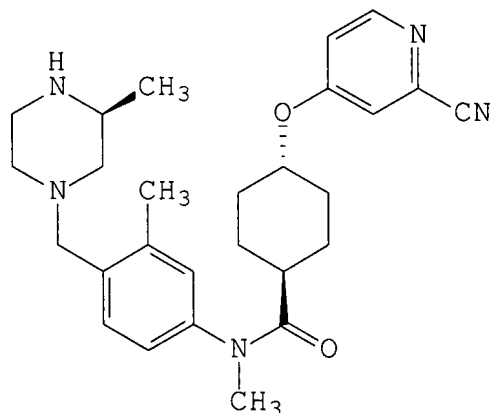
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.16-1.24 (2H, m), 1.68-1.90 (4H, m), 2.10 (2H, d, $J = 10.2$ Hz), 2.25-2.33 (1H, s), 2.38 (3H, s), 2.45 (4H, m), 2.90 (4H, m), 3.23 (3H, s), 3.46 (2H, s), 4.22-4.27 (1H, m), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

000127

EJEMPLO 21 ácido 2-metil-2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-ciclohexil}oxi)fenil]propiónico

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.28-7.25 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.07-7.04 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8 Hz), 6.77 (1H, s), 6.74-6.72 (1H, m), 4.20-4.13 (1H, m), 3.79-3.75 (2H, m), 3.67-3.61 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.25 (3H, s), 2.45-2.42 (4H, m), 2.16-2.04 (4H, m), 1.61-1.58 (7H, m), 1.54 (6H, s), 1.25 (3H, s).

EJEMPLO 22 Trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



(22A) (2S)-4-[4-[(trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]ciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 1.5 ml de N.N-dimetilformamida (2S)-4-[4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (100 mg, 0.21 mmol) producido en (4A) y se agrega al mismo, a 0°C, hidruro de sodio (63%, 16 mg, 0.42 mmol) y después la mezcla resultante se agita durante 20 minutos. Posteriormente se agrega a la misma 2-ciano-4-nitropiridina (97 mg, 0.65 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 1.5 horas.

000128

Después de que la solución de reacción se enfría a 0°C se agrega a la misma una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa 10% de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 50:50 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo claro (100 mg, rendimiento: 82%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.28-1.20 (5H, m), 1.47 (9H, s), 1.86-1.72 (4H, m), 2.14-2.00 (3H, m), 2.30-2.20 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.63-2.58 (1H, m), 2.76-2.71 (1H, m), 3.13-3.04 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.44 (2H, s), 3.86-3.79 (1H, m), 4.34-4.19 (2H, m), 6.91 (1H, dd, J = 5.8 Hz, 2.5 Hz), 6.99-6.95 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.8 Hz).

(22B) Trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 1 ml de diclorometano (2S)-4-{4-[(trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]ciclohexil}carbonil)-(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (100 mg, 0.178 mmol) producido en (22A) y se agrega al mismo 0.5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

Al residuo que se obtiene por separación por

000129

destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se agrega acetato de etilo. Posteriormente la capa orgánica se lava con una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y posteriormente se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 90:10 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido (75 mg, rendimiento: 91%).

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 1.03 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.09-1.19 (2H, m), 1.65-1.86 (5H, m), 2.05-2.15 (3H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.73-2.85 (4H, m), 2.90-2.94 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.52 (2H, s), 4.44-4.52 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J = 6.1$ Hz, 2.8 Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 6.1$ Hz).

EM (FAB) m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(22C) clorohidrato de trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelven en 5 ml de dioxano y 20 ml de agua trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexancarboxamida (390 mg, 0.85 mmol) producida en (22B) y se agrega al mismo, a temperatura ambiente, ácido clorhídrico 1 B (850 μl , 0.85 mmol) y después la mezcla resultante se congela a -78°C . La mezcla congelada se liofiliza utilizando un liofilizador por lo que se obtiene un

000130

compuesto objetivo como un sólido blanco (141 mg, rendimiento: 99%).

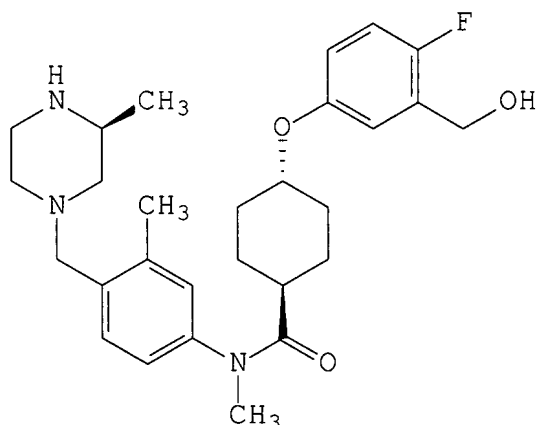
EM (ESI) m/z: 462 (M+H)⁺.

EJEMPLO

23

trans-4-[4-fluoro-3-

(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



(23A)

(2S)-4-{4-[(trans-4-[4-fluoro-3-

(metoxycarbonil)fenoxi]ciclohexil}carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelven en 50 ml de tolueno (2S)-4-(4-{[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil](metil)amino}-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.60 g, 3.49 mmol) producido en (2A) y se agregan al mismo, a temperatura ambiente, 2-fluoro-5-hidroxibenzoato de metilo (592 mg, 3.49 mmol) y cianometiltributilfosforano (1.68 ml, 6.28 mmol) y después la mezcla resultante se agita durante 5 horas mientras se calienta a reflujo. El residuo obtenido por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 50:50 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite café (829 mg, rendimiento: 39%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.06-1.26 (2H, m), 1.23

000131

(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.49-1.84 (4H, m), 1.98-2.31 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.13 (1H, m), 4.22 (1H, m), 6.92-7.06 (4H, m), 7.29-7.38 (2H, m).

(23B) (2S)-4-{4-[(trans-4-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenoxi]ciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 20 ml de tetrahidrofurano (2S)-4-{4-[(trans-4-[4-fluoro-3-(metoxicarbonil)fenoxi]ciclohexil)-carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (414 mg, 0.678 mmol) producido en (23A) y se agrega al mismo, a 0°C, hidruro de litio y aluminio (77.2 mg, 2.03 mmol) y después la mezcla resultante se agita a 0°C durante 15 minutos.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo claro (310 mg, rendimiento: 78%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.05-1.20 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.60-1.82 (4H, m), 1.97-2.17 (3H, m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.59 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.08 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.82 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.08 (1H,

000132

m), 4.22 (1H, m), 4.70 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.71 (1H, m), 6.86-6.99 (4H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz).

(23C) Trans-4-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 4 ml de diclorometano (2S)-4-{4-[[({trans-4-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenoxi]ciclohexil}-carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (310 mg, 0.532 mmol) producida en (23B) y se agrega a la misma, a temperatura ambiente, a 1 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

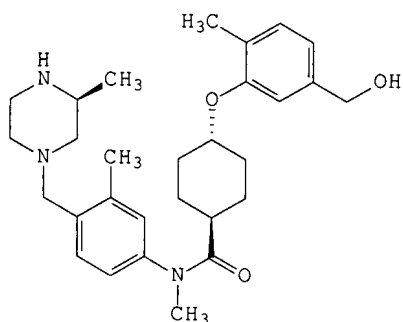
El residuo obtenido por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 0:90 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (252 mg, rendimiento: 98%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.04 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07-1.20 (2H, m), 1.51-1.82 (5H, m), 2.01-2.13 (3H, m), 2.25 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.69-2.79 (2H, m), 2.80-3.01 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.09 (1H, m), 4.69 (2H, s), 6.71 (1H, m), 6.87-6.98 (4H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz).

EM (ESI) m/z: 484 (M+H)⁺.

EJEMPLO 24 Trans-4-[5-(hidroximetil)-2-metilfenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexancarboxamida

000133



(24A) 5-([terbutil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-metilfenol

5-(hidroximetil)-2-metilfenol (300 mg, 2.17 mmol), el cual es un compuesto conocido, imidazol (295 mg, 4.34 mmol), y cloruro de terbutildimetilsililo (490 mg, 3.25 mmol) se disuelven en 5 ml de N.N-dimetilformamida y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 hora.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 95:5 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (110 mg, rendimiento: 20%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.09 (6H, s), 0.94 (9H, s), 2.23 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(24B) (2S)-4-{4-[(trans-4-[5-([terbutil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-metilfenoxi]-ciclohexil]carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

000134

Se disuelven en 5 ml de tolueno 5-([terbutil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-metilfenol (110 mg, 0.44 mmol) producido en (24A) y (2S)-4-(4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil](metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (211 mg, 0.46 mmol) producido en (2A) y la mezcla resultante se agita a 100°C durante 15 minutos. A la solución de reacción se le agregan a gotas cianometiltributylfosforano (181 µl, 0.69 mmol) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de que la temperatura de la solución de reacción regresa hasta la temperatura ambiente el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 80:20 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (72 mg, rendimiento: 22%).

EM (ESI) m/z: 695 (M+H)⁺.

(24C) Trans-4-[5-(hidroximetil)-2-metilfenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)-fenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 2 ml de diclorometano (2S)-4-{4-[(trans-4-[5-([terbutil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-metilfenoxi]ciclohexil)carbonil](metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (72 mg, 0.104 mmol) producido en (24B) y se agregan al mismo 2 ml de ácido trifluoroacético, a temperatura ambiente y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de que se ha agregado 10 ml de tolueno en la solución de reacción el disolvente se separa por

000135

destilación bajo presión reducida. Al residuo que se obtiene se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:90:10 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (30.1 mg, rendimiento: 60%).

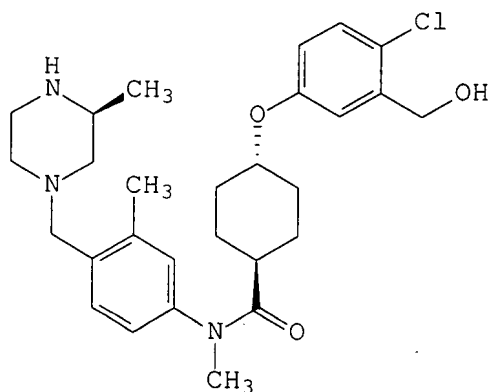
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.14-1.23 (2H, m), 1.65-1.80 (6H, m), 2.11 (3H, s), 2.19-2.31 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.76 (2H, d, $J = 11$ Hz), 2.88-2.99 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.85 (1H, s), 6.94-6.96 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

EM (ESI) m/z : 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLO

25

Trans-4-[4-cloro-3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

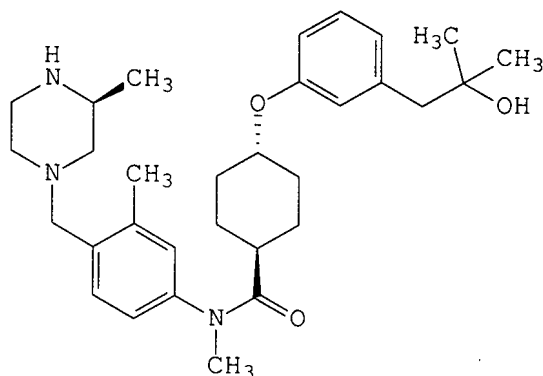


000136

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.26 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.78 (3H, m), 1.96 (2H, m), 2.07 (1H, m), 2.20 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.76 (2H, m), 2.98 (4H, m), 3.19 (3H, s), 3.46 (3H, s), 6.91 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

EM (ESI) m/z : 500 ($M+H$) $^+$.

EJEMPLO 26 Trans-4-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3-(3-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)ciclohexancarboxamida



(26A) ácido trans-4-[3-(2-oxopropil)fenoxi]ciclohexancarboxílico

Se disuelven en 50 ml de tetrahidrofurano 1-(3-hidroxifenil)acetona (1.30 g, 8.66 mmol), el cual es un compuesto conocido y cis-4-hidroxiciclohexancarboxilato de etilo (2.24 g, 13.0 mmol) el cual es un compuesto conocido y se agregan al mismo, a 0°C , azodicarboxilato de dterbutilo (3.39 g, 14.7 mmol) y trifenilfosfina (3.86 g, 14.7 mmol) y después la mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente.

Después de que el disolvente en la solución de reacción se separa por destilación bajo presión reducida se agrega agua al mismo y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de

000137

sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 a 75:25 (v/v)), por lo que se obtienen 2.63 g de un producto crudo.

El producto crudo que se obtiene (2.63 g) se disuelve en 50 ml de etanol y se agrega al mismo, a temperatura ambiente, una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (8.7 ml) y la mezcla resultante se agita a 60°C durante 1 hora.

A la solución de reacción se le agrega ácido clorhídrico 2 N para volver a la solución ácida (pH = 2) y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 75:25 a 0:100 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (0.38 g, rendimiento: 16%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.46-1.67 (4H, m), 2.11-2.21 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.42 (1H, m), 3.65 (2H, s), 4.21 (1H, m), 6.74 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.77-6.82 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

(26B) (2S)-2-metil-4-{2-metil-4-[metil({trans-4-[3-(2-oxopropil)fenoxi]ciclohexil}carbonil)amino]bencil}-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelven en 8 ml de diclorometano ácido trans-4-[3-(2-oxopropil)fenoxi]ciclohexancarboxílico (380

000138

1.38 mmol) producido en (26A) y se agregan al mismo a temperatura ambiente dimetilformamida (2 μ l, 0.03 mmol) y cloruro de oxalilo (240 μ l, 2.75 mmol) y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

5 El disolvente en la solución de reacción se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un cloruro de ácido como un producto crudo.

El (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (459 mg, 1.38 mmol) el
10 cual es un compuesto conocido, se disuelve en 8 ml de diclorometano y se agregan al mismo, a 0°C, trietilamina (383 μ l, 2.75 mmol) y 2 ml de una solución de diclorometano del cloruro de ácido preparado previamente y después la mezcla resultante se agita a 0°C durante 1.5 horas.

15 A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este
20 producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 50:50 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (567 mg, rendimiento: 70%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.08-1.22 (2H, m), 1.23
25 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (4H, m), 2.03 (1H, m), 2.08-2.15 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.20-2.26 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.74 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.09 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.83 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.17 (1H, m), 4.22 (1H, m), 6.67 (1H, m), 6.73-6.76 (2H, m), 6.93-6.96 (2H, m), 7.20 (1H,

000139

t, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(26C) (2S)-4-[4-[(trans-4-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenoxi]ciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

5 Se disuelve en 3 ml de tetrahidrofurano (2S)-2-metil-4-{2-metil-4-[metil({trans-4-[3-(2-oxopropil)fenoxi]-ciclohexil)carbonil)amino]bencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo (110 mg, 0.19 mmol) producido en (26B) y se agrega a la misma a 0°C una solución de bromuro de metilmagnesio en
10 tetrahidrofurano (1.10 M, 340 µl, 0.37 mmol) y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa
15 orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 67:33 a 0:100
20 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (100 mg, rendimiento: 86%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.08-1.22 (2H, m), 1.21 (6H, s), 1.23 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.47 (9H, s), 1.67-1.80 (4H, m), 2.03 (1H, m), 2.08-2.13 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m),
25 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.70 (2H, s), 2.74 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.08 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.82 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.17 (1H, m), 4.22 (1H, m), 6.69 (1H, m), 6.72-6.77 (2H, m), 6.93-6.96 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(26D) Trans-4-[3-(2-hidroxi-2-metilpropoil)fenoxi]-

N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 2 ml de diclorometano (2S)-4-{4-
[({trans-4-[3-(2-hidroxi-2-
5 metilpropil)fenoxi]ciclohexil}carbonil)(metil)amino]-2-
metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo
(100 mg, 0.16 mmol) producido en (26C) y se agrega al mismo a
temperatura ambiente 190 µl de ácido trifluoroacético y
después la mezcla resultante se agita durante la noche a
10 temperatura ambiente.

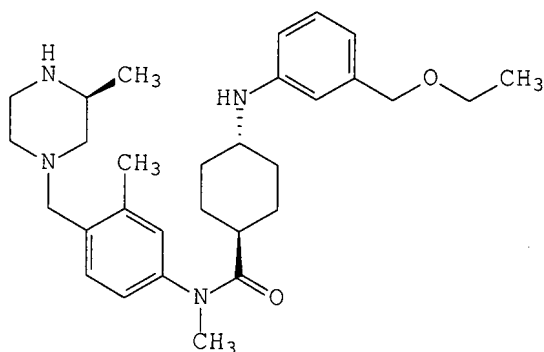
A la solución de reacción se le agrega una solución
acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el material
orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se
seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el
15 disolvente se separa por destilación bajo presión reducida
por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo
que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de
gel de sílice NH (diclorometano: metanol = 100:0 a 90:10
(v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un
20 aceite incoloro (78.23 mg, rendimiento: 94%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.04 (3H, d, J = 7.0),
1.10-1.24 (2H, m), 1.21 (6H, s), 1.67-1.80 (5H, m), 2.03-2.13
(3H, m), 2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.70 (2H, s), 2.73-2.78
(2H, m), 2.85-2.99 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.17
25 (1H, m), 6.69 (1H, m), 6.72-6.77 (2H, m), 6.94-6.96 (2H, m),
7.18 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz).

EM (ESI) m/z: 508 (M+H)⁺.

EJEMPLO 27 Trans-4-{{3-(etoximetil)fenil}amino}-N-
metil-N-(3-metil-4-{{(3S)-3-metilpiperazin-1-
il}metil}fenil)ciclohexancarboxamida

000141



(27A) 1-(etoximetil)-3-nitrobenceno

Se disuelve en 30 ml de diclorometano alcohol 3-nitrobencílico (1.40 g, 9.14 mmol) y se agregan al mismo, a 0°C trietilamina (1.9 ml, 13.7 mmol) y cloruro de metansulfonilo (806 μ l, 10.1 mmol) y después la mezcla
10 resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 50 minutos.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo.

20 El producto crudo que se obtiene se disuelve en 30 ml de etanol y se agrega al mismo una solución de etóxido de sodio 20% en etanol (3.8 ml, 9.60 mmol) y después la mezcla resultante se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas.

25 Después de que la temperatura de la solución de reacción regresa hasta la temperatura ambiente, se agrega a la misma una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio

000142

anhidro y se filtra. Posteriormente el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 72:25 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite café (1.80 g, rendimiento: 100%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.60 (2H, c, $J = 7.0$ Hz), 4.60 (2H, s), 7.52 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.23 (1H, s).

(27B) 3-(etoximetil)anilina

Se disuelve en 70 ml de metanol 1-(etoximetil)-3-nitrobenceno (1.80 g, 9.14 mmol) producido en (27A) y se agregan al mismo 25 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio (1.53 g, 45.7 mmol) y polvo de hierro (1.53 g, 27.42 mmol) y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 3.5 horas.

Después de que la temperatura de la solución de reacción regresa hasta la temperatura ambiente la solución se filtra a través de un filtro Celite y el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y después se agrega al mismo agua. Posteriormente el material orgánico se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 a 72:25 (v/v))

por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo (1.40 g, rendimiento: 92%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.24 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.53 (2H, c, $J = 7.0$ Hz), 3.60-3.70 (2H, s amplio), 4.43 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J = 2.4, 7.8$ Hz), 6.69-6.74 (2H, m), 7.12 (1H, t, $J = 7.6$ Hz).

(27C)

trans-4-([3-(etoximetil)fenil]amino)ciclohexancarboxilato de etilo

Se disuelven en 40 ml de tetrahidrofurano (3-(etoximetil)anilina (1.39 g, 8.31 mmol) producido en (27B), 4-ciclohexancarboxilato de etilo (1.41 g, 8.31 mmol) y ácido acético (4.8 ml, 83.1 mmol) y se agrega al mismo triacetoxiborohidruro de sodio (3.52 g, 16.62 mmol) y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 a 80:20 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo (807 mg, rendimiento: 32%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.09-1.20 (2H, m), 1.24 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.51-1.65 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.16-2.24 (2H, m), 2.29 (1H, tt, $J = 3.6, 12.1$ Hz), 3.27 (1H, tt, $J = 3.8, 11.2$ Hz), 3.53 (2H, c,

000144

$J = 7.0$ Hz), 4.13 (2H, c, $J = 7.0$ Hz), 4.42 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.12 (1H, t, $J = 7.6$ Hz).

(27D) ácido trans-4-{[3-(etoximetil)fenil]amino}ciclohexancarboxílico

Se disuelve en 15 ml de metanol trans-4-{[3-(etoximetil)fenil]amino}ciclohexancarboxilato de etilo (800 mg, 2.62 mmol) producido en (27C) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 5 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos.

Después de que se ha agregado ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción para neutralizar el pH de la solución se agrega agua a la misma y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1 a 1:2 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo claro (727 mg, rendimiento: 100%).

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 1.14-1.26 (2H, m), 1.20 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.48-1.61 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.27 (1H, tt, $J = 3.6, 12.1$ Hz), 3.23 (1H, tt, $J = 3.8, 11.2$ Hz), 3.53 (2H, c, $J = 7.0$ Hz), 4.40 (2H, s), 6.55-6.61 (2H, m), 6.63-6.66 (1H, m), 7.07 (1H, t, $J = 7.6$ Hz).

(27E)

(2S)-4-(4-{[(trans-4-{[3-

000145

(etoximetil)fenil}amino}ciclohexil]carbonil](metil)amino}-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelven en 5 ml de metanol ácido trans-4-{[3-(etoximetil)fenil]amino}ciclohexancarboxílico (400 mg, 1.44 mmol) producido en (27D) y (2S) -2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terbutilo (481 mg, 1.44 mmol) el cual es un compuesto conocido y se agrega a los mismos hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (769 mg, aproximadamente 2.9 mmol) y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 26 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 a 50:50 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido incoloro (482 mg, rendimiento: 56%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.78-0.91 (2H, m), 1.22 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.46 (9H, s), 1.69-1.79 (4H, m), 1.98-2.13 (3H, m), 2.21 (1H, dd, J = 3.3, 11.2 Hz), 2.38 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 10.6 Hz), 2.73 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.03-3.12 (1H, m), 3.19-3.29 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.51 (2H, c, J = 7.0 Hz), 3.70-3.75 (1H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 4.17-4.26 (1H, s amplio), 4.40

000146

(2H, s), 6.45 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 6.52 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.10 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(27F) trans-4-{[3-(etoximetil)fenil]amino}-N-metil-
5 N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

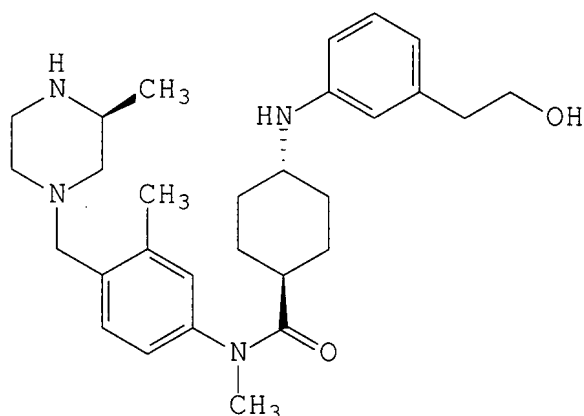
Se disuelve en 1 ml de diclorometano (2S)-4-(4-
{[(trans-4-{[3-(etoximetil)fenil]amino}ciclohexil)-
carbonil](metil)amino}-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-
10 carboxilato de terbutilo (170 mg, 0.287 mmol) producido en
(27E) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 1 ml de
ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se
agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente
durante 30 minutos.

15 El residuo obtenido por separación por destilación
del disolvente en la solución de reacción bajo presión
reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de
sílice NH (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 90:10 (v/v))
por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite
20 incoloro (72.9 mg, rendimiento: 52%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.78-0.91 (2H, m), 1.04
(3H, d, J = 6.3 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.68-1.80 (5H,
m), 2.01-2.14 (3H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-
2.79 (2H, m), 2.82-3.03 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.19-3.29 (1H,
25 m), 3.45 (2H, s), 3.51 (2H, c, J = 6.8 Hz), 4.40 (2H, s),
6.45 (1H, dd, J = 2.0, 7.8 Hz), 6.52 (1H, s), 6.61 (1H, d, J
= 7.8 Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.10 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.32
(1H, d, J = 7.8 Hz).

EJEMPLO 28 Trans-4-{[3-(2-hidroxietil)fenil]amino}-
N-metil-n-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-

il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



(28A) 2-(3-aminofenil)etanol

Se disuelve en 80 ml de etanol alcohol 3-nitrofenetilico (5.80 g, 34.7 mmol) y se agregan al mismo 0.90 g de 10% de paladio en carbono y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 horas.

La solución de reacción se filtra a través de un filtro Celite y el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 40:60 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido amarillo claro (4.65 g, rendimiento: 98%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.77 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.45-3.78 (2H, s amplio), 3.82 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.53-6.58 (2H, m), 6.62 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.06-7.13 (1H, m).

(28B) trans-4-{[3-(2-hidroxietil)fenil]amino}-ciclohexancarboxilato de metilo

Se disuelven en 100 ml de tetrahidrofurano 2-(3-aminofenil)etanol (4.45 g, 32.4 mmol) producido en (28A), 4-ciclohexanonacarboxilato de etilo (5.52 g, 32.4 mmol) y ácido acético (18.5 ml, 324 mmol) y se agrega a los mismos

triacetoxiborohidruro de sodio (13.8 g, 64.9 mmol) y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 70:30 a 45:55 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (1.93 g, rendimiento: 19%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.09-1.21 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.51-1.65 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.16-2.24 (2H, m), 2.29 (1H, tt, $J = 3.6, 12.1$ Hz), 2.78 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.25 (1H, tt, $J = 3.6, 11.2$ Hz), 3.40-3.59 (1H, s amplio), 3.84 (2H, c, $J = 6.0$ Hz), 4.14 (2H, c, $J = 7.2$ Hz), 6.41-6.49 (2H, m), 6.55 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.11 (1H, t, $J = 7.6$ Hz).

(28C) ácido trans-4-{[3-(2-hidroxietil)fenil]amino}ciclohexancarboxílico

Se disuelven en 10 ml de metanol trans-4-{[3-(2-hidroxietil)fenil]amino}ciclohexancarboxilato de metilo (1.91 g, 6.25 mmol) producido en (28B) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 10 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio y después la mezcla resultante se agita a 80°C durante 1 hora.

Después de que se ha agregado ácido clorhídrico 2 N

000149
000149

a la solución de reacción para neutralizar el pH de la solución se agrega agua a la misma y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se
5 seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 50:50 a 0:100
10 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite amarillo claro (1.48 g, rendimiento: 90%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.11-1.23 (2H, m), 1.55-1.67 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.35 (1H, tt, J = 3.5, 12.1 Hz), 2.78 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.26 (1H, tt, J = 3.9, 11.0 Hz), 3.84 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.43-6.49
15 (2H, m), 6.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.6 Hz).

(28D) (2S)-4-(4-([trans-4-([trans-4-([3-(2-hidroxietyl)fenil]amino)ciclohexil)carbonil](metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

20 Se disuelven en 20 ml de etanol ácido trans-4-([3-(2-hidroxietyl)fenil]amino)ciclohexancarboxílico (1.47 g, 5.58 mmol) producido en (28C) y (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.86 g, 5.58 mmol), el cual es un compuesto conocido y se
25 agregan a los mismos hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (3.09 g, aproximadamente 11 mmol) y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 17 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el

material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 75:25 a 25:75 a 0:100 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido incoloro (2.09 g, rendimiento: 65%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.78-0.91 (2H, m), 1.22 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.46 (9H, s), 1.61-1.80 (4H, m), 1.98-2.12 (3H, m), 2.16-2.26 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.69-2.77 (1H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.02-3.13 (1H, m), 3.17-3.28 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 3.82 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.16-4.28 (1H, s amplio), 6.36-6.44 (2H, m), 6.52 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.08 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz).

20

(28E) Trans-4-{{[3-(2-hidroxietil)fenil]amino}-N-metil-N-(3-metil-4-{{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

25

Se disuelve en 1 ml de diclorometano (2S)-4-(4-{{[(trans-4-{{[3-(2-hidroxietil)fenil]amino}ciclohexil)-carbonil](metil)amino}-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (140 mg, 0.242 mmol) producido en (28D) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 1 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se

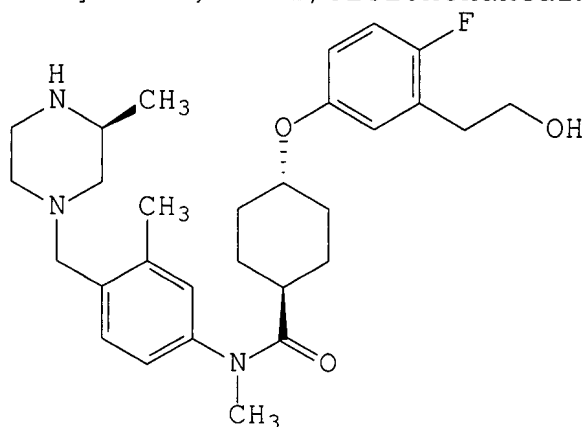
000151

agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos.

El residuo obtenido por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 85:15 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (109 mg, rendimiento: 94%).

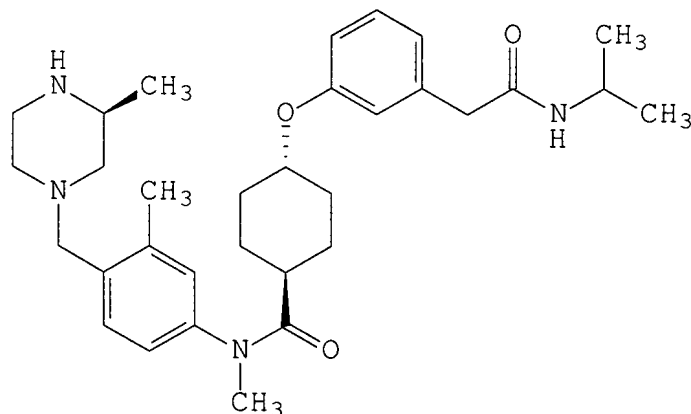
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.79-0.91 (2H, m), 1.06 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.62-1.84 (5H, m), 2.03-2.15 (3H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.80 (2H, m), 2.76 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.86-3.04 (3H, m), 3.17-3.28 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.82 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.36-6.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.92-6.97 (2H, m), 7.08 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

EJEMPLO 29 Trans-4-[4-fluoro-3-(2-hidroxiethyl)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



EM (ESI) m/z: 498 (M+H)⁺.

EJEMPLO 30 Trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)ciclohexancarboxamida



(30A) ácido [3-({trans-4-[4-[(3S)-4-(terbutoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil}-3-metilfenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acético

Se disuelve en 5 ml de metanol (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-metoxi-2-oxoetil)fenoxi]ciclohexil)carbonil)-(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (211 mg, 0.348 mmol) producido en (6A) y se agrega al mismo a temperatura ambiente una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (870 µl, 1.74 mmol) y después la mezcla resultante se agita a 60°C durante 1 hora.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (201 mg, rendimiento: 97%).

EM (ESI) m/z: 594 (M+H)⁺.

(30B) Trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-

000153

oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelven en 3 ml de metanol ácido [3-({trans-4-[(4-{[(3S)-4-(terbutoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil}-3-metilfenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}-oxi)fenil]acético (118 mg, 0.199 mmol) producido en (30A), isopropilamina (85.5 µl, 0.995 mmol) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (113 mg, aproximadamente 0.36 mmol) y la mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo.

El producto crudo que se obtiene se disuelve en 4 ml de diclorometano y se agrega al mismo 1 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo obtenido por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (diclorometano: metanol = 100:0 a 90:10 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (102 mg, rendimiento: 96%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.05 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.07-1.23 (2H, m), 1.63-1.85 (5H, m), 2.03-2.16 (4H, m), 2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.81 (2H, m), 2.85-3.04 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.47

000154

(2H, s), 4.05 (1H, m), 4.18 (1H, m), 5.17 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.74-6.81 (2H, m), 6.93-6.98 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz).

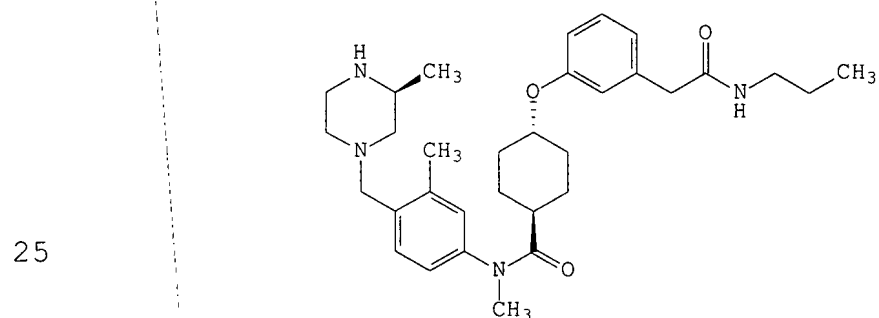
EM (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

5 (30C) clorhidrato de trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)-ciclohexancarboxamida

10 Se disuelven en 4 ml de dioxano trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)-ciclohexancarboxamida (375 mg, 0.702 mmol) producida en (30B) y se agregan a la misma, a temperatura ambiente 1 ml de agua y ácido clorhídrico 1 N (351 µl, 0.710 mmol) y la mezcla resultante se congela a -78°C. La mezcla
15 congelada se liofiliza usando un liofilizador, por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (383 mg, rendimiento: 95%).

EM (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

EJEMPLO 31 Trans-n-metil-N-(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)-4-{3-[2-oxo-2-(propilamino)etil]fenoxi}ciclohexancarboxamida



Se disuelven en 3 ml de etanol ácido [3-({trans-4-[(4-[[(3S)-4-(terbutoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-3-metilfenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}-oxi)fenil]acético (118 mg, 0.199 mmol) producido en (30A),

propilamina (81.8 µl, 0.995 mmol) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (113 mg, aproximadamente 0.36 mmol) y la mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente.

5 A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida
10 por lo que se obtiene un producto crudo.

El producto crudo que se obtiene se disuelve en 4 ml de diclorometano y se agrega al mismo a temperatura ambiente 1 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

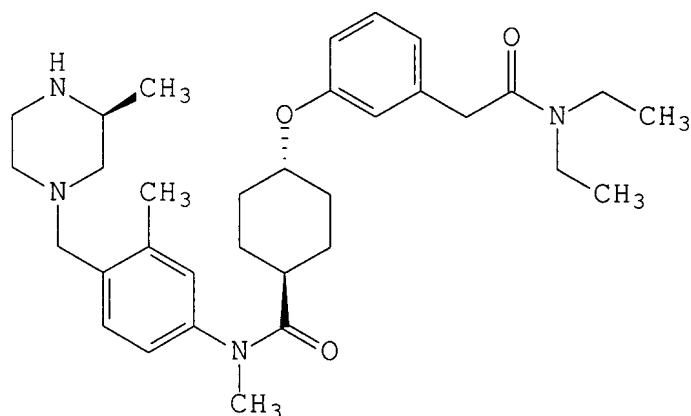
15 El residuo obtenido por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (diclorometano: metanol = 100:0 a 90:10 (v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (95.6 mg,
20 rendimiento: 90%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.09-1.23 (2H, m), 1.37-1.48 (2H, m), 1.63-1.87 (6H, m), 2.03-2.16 (3H, m), 2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.80 (2H, m), 2.85-3.03 (3H, m), 3.15 (1H, m),
25 3.23 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.50 (2H, s), 4.17 (1H, m), 5.36 (1H, m), 6.72 (1H, s), 6.74-6.82 (2H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.23 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz).

EM (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

EJEMPLO 32 Trans-4-{3-[2-(dietilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-

1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



Se disuelven en 3 ml de N,N-dimetilformamida ácido
[3-({trans-4-[(4-{[(3S)-4-(terbutoxicarbonil)-3-
metilpiperazin-1-il]metil}-3-

metilfenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acético

(300 mg, 0.51 mmol) producido en (30A), clorhidrato de
dietilamina (111 mg, 1.01 mmol), hidrato de cloruro de

4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio

(282 mg, aproximadamente 1.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina
(266 µl, 1.53 mmol) y la mezcla resultante se agita a

temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de
reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae

con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una
solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se
seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después

el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida
y el residuo que se obtiene se purifica de manera general por

cromatografía en columna de gel de sílice con lo que se
obtiene un producto crudo.

El producto crudo que se obtiene se disuelve en 2
ml de diclorometano y se agregan al mismo a temperatura
ambiente 2 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla
resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a

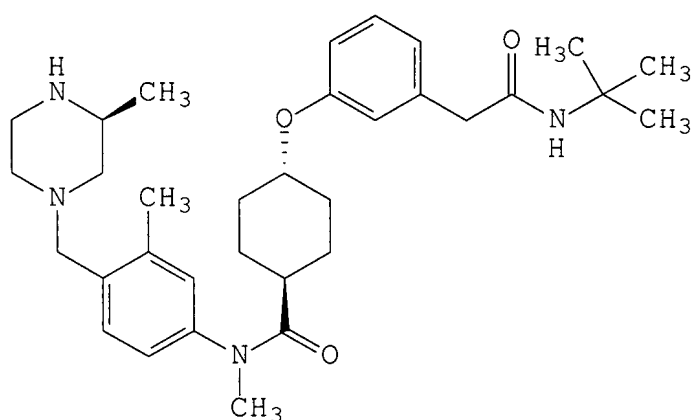
000157

tempeartura ambiente durante 1 hora. Después de que se ha
agregado a la solución de reacción 10 ml de tolueno el
disolvente se separa por destilación bajo presión reducida.
Al residuo que se obtiene se le agrega una solución acuosa
5 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae
con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y una
solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se
seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después
el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida
10 por lo que se obtiene en un producto crudo. El producto crudo
que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de
gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0
a 0:100:0 a 0:90:10 (v/v/v)) por lo que se obtiene el
compuesto objetivo como un sólido incoloro (210 mg,
15 rendimiento: 75%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz),
1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.13-1.16
(1H, m), 1.64-1.85 (7H, m), 2.07-2.10 (2H, m), 2.21-2.28 (1H,
m), 2.37 (3H, s), 2.75 (2H, t, J = 9.2 Hz), 2.84-3.00 (3H,
20 m), 3.23 (3H, s), 3.27 (2H, c, J = 7.2 Hz), 3.38 (2H, c, J =
7.2 Hz), 3.45 (2H, s), 3.63 (2H, s), 4.12-4.19 (1H, m), 6.70-
6.73 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.94-6.95 (2H, m),
7.17 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz).

EM (ESI) m/z: 549 (M+H)⁺.

25 EJEMPLO 33 Trans-4-{3-[2-(terbutilamino)-2-
oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-
1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



Se disuelven en 3 ml de acetonitrilo ácido
[3-({trans-4-[(4-[(3S)-4-(terbutoxicarbonil)-3-
metilpiperazin-1-il]metil}-3-

metilfenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acético
(300 mg, 0.51 mmol) producido en (31A), terbutilamina (64 µl,
0.61 mmol), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (107 mg, 0.61
mmol) y N-metilmorfolina (84 µl, 0.77 mmol) y la mezcla
resultante se agita a temperatura ambiente durante 6 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el
material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa
orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro
de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro
y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación
bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica
de manera general por cromatografía en columna de gel de
sílice por lo que se obtiene un producto crudo.

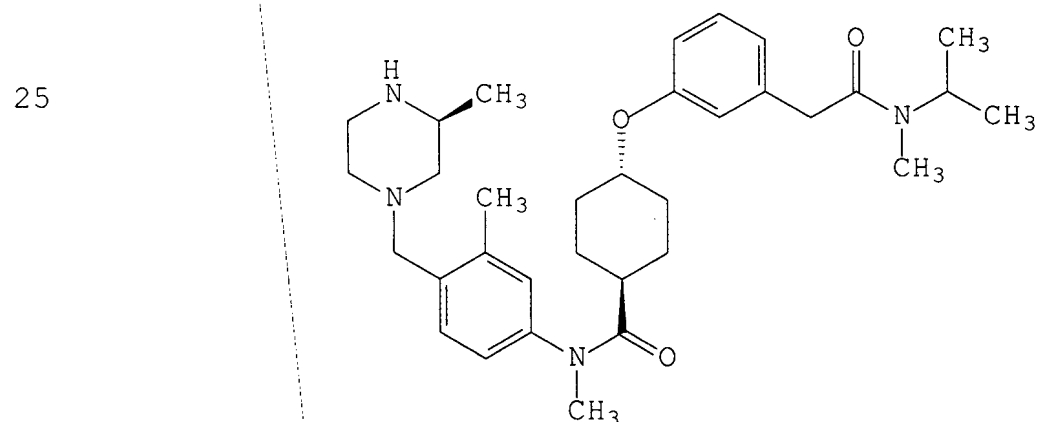
El producto crudo que se obtiene se disuelve en
2 ml de diclorometano y se agregan al mismo a temperatura
ambiente 2 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla
resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a
temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se ha
agregado a la solución de reacción 10 ml de tolueno el
disolvente se separa por destilación bajo presión reducida.

Al residuo que se obtiene se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se
5 seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0
10 a 0:100:0 a 0:90:10 (v/v/v)) por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (152 mg, rendimiento: 54%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.11-1.22 (2H, m), 1.27 (9H, s), 1.69-1.80 (7H, m), 2.07-2.11
15 (3H, m), 2.23-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.76 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 2.85-2.99 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.42 (2H, s), 3.45 (2H, s), 4.15-4.21 (1H, m), 5.22 (1H, s amplio), 6.71 (1H, s), 6.74-6.79 (2H, m), 6.94-6.96 (2H, m), 7.21 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

20 EM (ESI) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 34 Trans-4-(3-{2-[isopropil(metil)-amino]-2-oxoetil}fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



Se disuelven en 3 ml de N,N-dimetilformamida ácido
[3-({trans-4-[(4-[(3S)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-
metilpiperazin-1-il]metil)-3-
metilfenil](metil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acético

5 (200 mg, 0.34 mmol) producido en (30A), N-isopropilmetilamina
(75 mg, 1.02 mmol) e hidrato de cloruro 4-(4,6-dimetoxi-
1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (282 mg,
aproximadamente 1.0 mmol) y la mezcla resultante se agita a
temperatura ambiente durante 6 horas.

10 A la solución de reacción se le agrega agua y el
material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa
orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro
de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro
y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación
15 bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica
de manera general por cromatografía en columna de gel de
sílice por lo que se obtiene un producto crudo.

El producto crudo que se obtiene se disuelve en
2 ml de diclorometano y se agrega a la misma temperatura
20 ambiente 2 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla
resultante se agita bajo la atmósfera de nitrógeno a
temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se ha
agregado la solución de reacción 10 ml de tolueno, el
disolvente se separa por destilación bajo presión reducida.

25 Al residuo que se obtiene se le agrega una solución acuosa
1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae
con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y una
solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se
seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después
el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida

000161

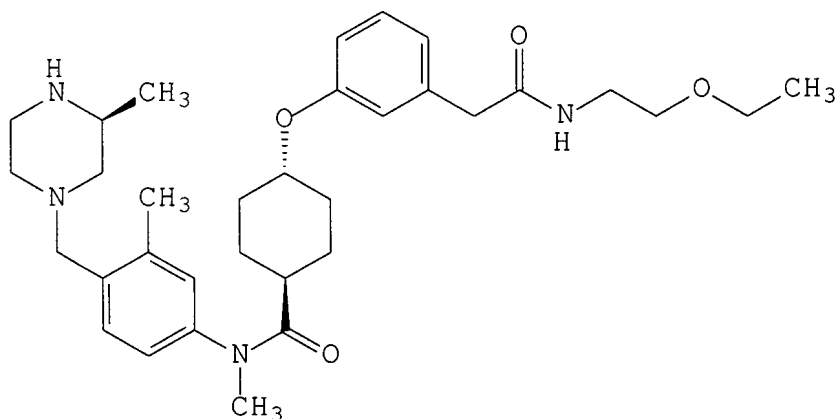
por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:90:10 (v/v/v)), por lo que se obtiene un compuesto objetivo como un sólido incoloro (50.0 mg, 5 rendimiento: 27%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.03 (3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J = 6.5\text{ Hz}$), 1.07 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.10-1.19 (2H, m), 1.64-1.78 (5H, m), 2.04-2.10 (3H, m), 2.21-2.29 (1H, 10 m), 2.37 (3H, s), 2.73-2.78 (5H, m), 2.84-3.00 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.64 (1H, s), 3.69 (1H, s), 4.03-4.10 (0.5H, m), 4.13-4.93 (1H, m), 4.87-4.93 (0.5H, m), 6.70-6.72 (2H, m), 6.78 (2H, d, $J = 7.4\text{ Hz}$), 6.94-6.96 (2H, m), 7.17 (1H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$).

15 EM (ESI) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 35 Trans-4-(3-{2-[(2-etoxietil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

20



25

Se disuelven en 3 ml de N,N-dimetilformamida ácido [3-({trans-4-[(4-{[(3S)-4-(terbutoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil}-3-metilfenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acético

000162

(100 mg, 0.17 mmol) producido en (30A), 2-etoxietilamina (35 µl, 0.34 mmol) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (95 mg, aproximadamente 0.34 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica de manera general por cromatografía en columna de gel de sílice con lo que se obtiene un producto crudo.

El producto crudo que se obtiene se disuelve en 2 ml de diclorometano y se agrega al mismo a temperatura ambiente durante 2 ml de ácido trifluoracético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de que se han agregado 10 ml de tolueno a la solución de reacción, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. Al residuo que se obtiene se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:80:20

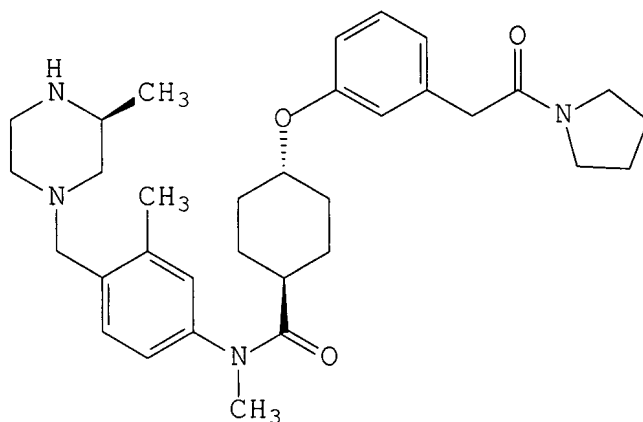
000103

(v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (25.0 mg, rendimiento: 26%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.05 (3H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 1.10 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.14-1.21 (2H, m), 1.65-1.79 (4H, m), 2.02-2.11 (4H, m), 2.23-2.29 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.76 (2H, t, $J = 9.0\text{ Hz}$), 2.84-3.00 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.36-3.43 (6H, m), 3.45 (2H, s), 3.51 (2H, s), 4.13-4.21 (1H, m), 5.86 (2H, s amplio), 6.73-6.81 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 6.96 (1H, s), 7.21 (1H, t, $J = 7.9\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$).

EM (ESI) m/z : 565 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 36 Trans-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-4-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel)fenoxi]ciclohexancarboxamida



Se disuelven en 3 ml de N,N-dimetilformamida ácido [3-({trans-4-[(4-{[(3S)-4-(terbutoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil}-3-metilfenil(metil)carbamoil]-ciclohexil}oxi)fenil]acético (100 mg, 0.17 mmol) producido en (30A), pirrolidina (28 μl , 0.34 mmol) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (95 mg, aproximadamente 0.34 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el

000104

material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación
5 bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica de manera general por cromatografía en columna de gel de sílice por lo que se obtiene un producto crudo.

El producto crudo que se obtiene se disuelve en 2 ml de diclorometano y se agrega al mismo a temperatura
10 ambiente 2 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de que se han agregado a la solución de reacción 10 ml de tolueno, el disolvente se separa por
15 destilación bajo presión reducida. Al residuo que se obtiene se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio
20 anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:80:20
25 (v/v/v)), por lo que se obtiene un compuesto objetivo como un aceite incoloro (31.0 mg, rendimiento: 33%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.05 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.09-1.19 (2H, m), 1.64-2.00 (11H, m), 2.04-2.11 (3H, m), 2.11-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.76 (2H, t, $J = 9.5$ Hz), 2.86-3.00 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.40 (2H, t, $J = 6.7$ Hz),

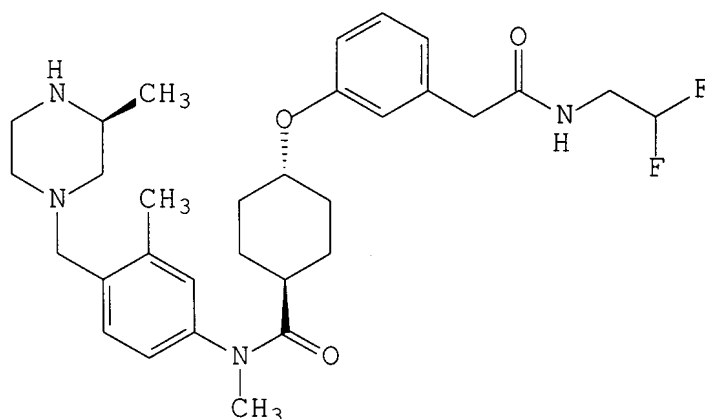
000165

3.45-3.49 (4H, m), 3.59 (2H, s), 4.13-4.19 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.76 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.94-6.95 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz).

5 EM (ESI) m/z: 547 (M+H)⁺.

Ejemplo 37 Trans-4-(3-{2-[(2,2-difluoroetil)-amino]-2-oxoetil}fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexancarboxamida

10



15

Se disuelven en 3 ml de N,N-dimetilformamida ácido [3-({trans-4-[(4-{[(3S)-4-(terbutoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil}-3-metilfenil)(metil)carbamoyl]-ciclohexil}oxi)fenil]acético (265 mg, 0.45 mmol) producido en (30A), 2,2-difluoroetilamina (73 mg, 0.90 mmol), hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidona fosfonio (468 mg, 0.90 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (122 mg, 0.90 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (157 µl, 0.90 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6 horas.

25

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación

bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica de manera general por cromatografía en columna de gel de sílice por lo que se obtiene un producto crudo.

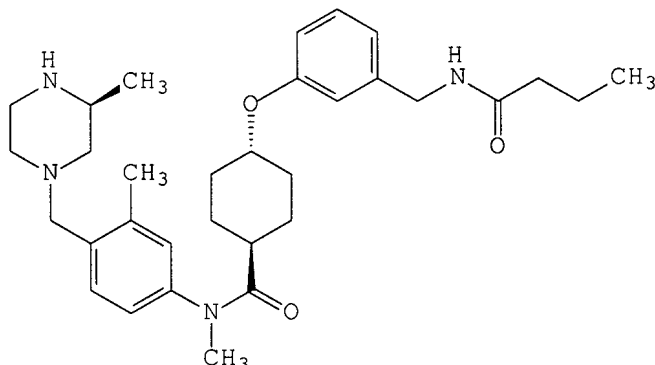
5 El producto crudo que se obtiene se disuelve en 2 ml de diclorometano y se agrega al mismo a temperatura ambiente 2 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se ha
10 agregado a la solución de reacción 10 ml de tolueno el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. Al residuo que se obtiene, se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y una
15 solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de
20 gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:90:0 (v/v/v)), por lo que se obtiene un compuesto objetivo como un sólido incoloro (110 mg, rendimiento: 44%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.05 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$),
25 1.10-1.19 (2H, m), 1.65-1.86 (5H, m), 2.08-2.29 (5H, m), 2.38 (3H, s), 2.76 (2H, t, $J = 9.4\text{ Hz}$), 2.86-2.99 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.51-3.60 (4H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 5.82 (1H, tt, $J = 56.3, 4.3\text{ Hz}$), 6.70 (1H, s amplio), 6.5-6.76 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J = 7.4\text{ Hz}$), 6.94-6.96 (2H, m), 7.32 (1H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$).

000167

EM (ESI) m/z: 557(M+H)⁺.

Ejemplo 38 Trans-4-{3-[(butirilamino)metil]-
fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



(38A) (2S)-4-{4-[[{trans-4-[3-(bromometil)fenoxi]-
ciclohexil}carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-
metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 10 ml de diclorometano (2S)-4-{4-
[[{trans-4-[3-(bromometil)fenoxi]-ciclohexil}carbonil)-
(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato
de terbutilo (1.13 g, 2.0 mmol) producido en (5B) y se
agregan a la misma temperatura ambiente trifenilfosfina
(578 mg, 2.2 mmol) y tetrabromuro de carbono (728 mg,
2.2 mmol) y después la mezcla resultante se agita a
temperatura ambiente durante 3 horas.

El residuo obtenido por separación por destilación
del disolvente en la solución de reacción bajo presión
reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de
sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 0:100 (v/v)), por
lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido
amarillo claro (767 mg, rendimiento: 61%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.20-1.10 (2H, m), 1.23
(3H, d, J = 4.1 Hz), 1.47 (9H, s), 1.83-1.68 (4H, m), 2.15-

000168

2.00 (3H, m), 2.28-2.19 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.73 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.14-3.02 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.82 (1H, d, J = 1.37 Hz), 4.27-4.13 (2H, m), 4.43 (2H, s), 6.78-6.74 (1H, m), 6.87-6.84 (1H, m), 6.98-6.91 (3H, m), 7.20 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(38B) Trans-4-{3-[(butirilamino)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)-fenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 3 ml de N,N-dimetilformamida (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(bromometil)fenoxi]-ciclohexil]carbonil)-(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (140 mg, 0.22 mmol) producido en (38A) y butiramida (60 µl, 0.66 mmol) y la mezcla resultante se enfría a 0°C y se agita durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agrega hidruro de sodio (63%, 13 mg, 0.33 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica de manera general por cromatografía en columna de gel de sílice por lo que se obtiene un producto crudo.

El producto crudo que se obtiene se disuelve en 2 ml de diclorometano y se agregan al mismo a temperatura ambiente 2 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a

temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de que se han agregado 10 ml de tolueno a la solución de reacción el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. Al residuo obtenido se le
5 agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por
10 destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:90:10 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido
15 incoloro (62 mg, rendimiento: 53%).

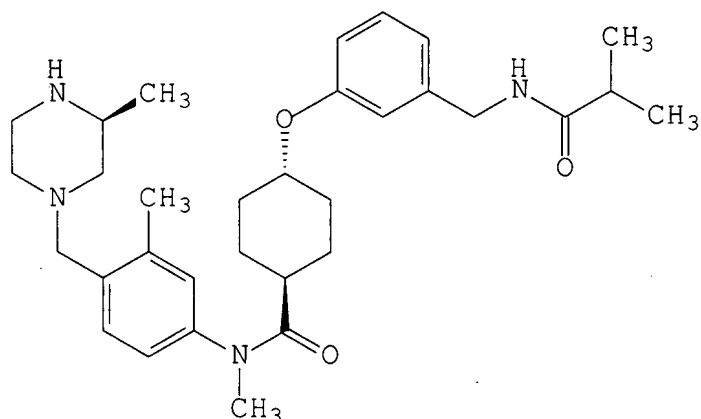
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.04 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.10-1.20 (2H, m), 1.64-1.81 (7H, m), 2.06-2.10 (4H, m), 2.19 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.23-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.75 (2H, t, J = 9.4 Hz), 2.85-3.00
20 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.11-4.18 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.75 (1H, s amplio), 6.73 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz).

EM (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 39 Trans-4-{3-[(isobutirilamino)metil]-fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

000170



(39A) cis-4-hidroxiciclohexancarboxilato de bencilo

Se disuelven en 100 ml de N,N-dimetilformamida ácido cis-4-hidroxiciclohexancarboxílico (20.0 g, 0.14 mol), carbonato de potasio (21.1 g, 0.15 mol) y bromuro de bencilo (16.1 ml, 0.13 mol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 0:100 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (26.1 g, rendimiento: 80%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.62-1.74 (6H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.42-2.47 (1H, m), 3.90-3.92 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.31-7.39 (5H, m).

(39B) trans-4-[3-([ter-butildimetilsilil]oxi)-metil]fenoxi]ciclohexancarboxilato de bencilo

000171

Se disuelven en 50 ml de tolueno cis-4-hidroxiciclohexancarboxilato de bencilo (1.46 g, 6.23 mmol) producido en (39A) y 3-([terbutil(dimetil)silil]oxi)metil)fenol (1.49 g, 6.25 mmol), el cual es un compuesto conocido y la mezcla resultante se agita a 100°C durante 15 minutos. A la solución de reacción se le agregan a gotas cianometiltributilfosforano (1.97 ml, 7.48 mmol) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 3 horas. La temperatura de la solución de reacción regresa hasta la temperatura ambiente y el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 90:10 (v/v), por lo que se obtiene el compuesto del título como un aceite incoloro (2.17 g, rendimiento: 76%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.43-1.54 (3H, m), 1.59-1.63 (1H, m), 2.07-2.13 (3H, m), 2.17-2.22 (1H, m), 2.38-2.45 (1H, m), 4.16-4.23 (1H, m), 4.71 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.77 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.8 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.90 (1H, s), 7.21 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.32-7.38 (5H, m).

(39C) trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-ciclohexancarboxilato de bencilo

Se disuelve en 10 ml de tetrahidrofurano trans-4-[3-([terbutil(dimetil)silil]oxi)metil)fenoxi]-ciclohexancarboxilato de bencilo (2.17 g, 4.78 mmol) producido en (39B) y se agrega a gotas al mismo una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.0 M, 14.3 ml, 14.3 mmol) y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la solución de reacción se le agrega y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 80:20 (v/v)), por lo que se obtiene un compuesto objetivo como un aceite incoloro (1.0 g, rendimiento: 61%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.43-1.53 (2H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 2.09-2.21 (4H, m), 2.39-2.45 (1H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 4.66 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.80-6.83 (1H, m), 6.91-6.93 (2H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.33-7.40 (5H, m).

(39D) trans-4-[3-(bromometil)fenoxi]-ciclohexancarboxilato de bencilo

Se disuelve en 20 ml de diclorometano trans-4-[3-(bromometil)fenoxi]-ciclohexancarboxilato de bencilo (1.0 g, 2.94 mmol) producido en (39C) y se agregan al mismo tetrabromuro de carbono (1.46 g, 4.41 mmol) y trifenilfosfina (1.54 g, 5.88 mmol) y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente de reacción se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 95:5 (v/v)), por lo que el compuesto objetivo se obtiene como un aceite incoloro (727 mg, rendimiento: 61%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.43-1.68 (4H, m), 2.09-

2.20 (4H, m), 2.38-2.46 (1H, m), 4.19-4.25 (1H, m), 4.54 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.83 (1H, td, J = 2.3 Hz, 9.0 Hz), 6.90-6.92 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.33-7.40 (5H, m).

5 (39E) Acido trans-4-{3-[(isobutirilamino)metil]-fenoxi}ciclohexancarboxílico

Se disuelven en 3 ml de N,N-dimetilformamida trans-4-[3-(bromometil)fenoxi]ciclohexancarboxilato de bencilo (200 mg, 0.50 mmol) producido en (39D) y 2-metilpropanamida (52 mg, 0.60 mmol) y se agrega al mismo hidruro de sodio (63%, 24 mg, 1.00 mmol) y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la solución de reacción se le agregan agua y acetato de etilo y se realiza un procedimiento de separación líquido-líquido. A la capa acuosa que se obtiene se le agrega ácido clorhídrico 1 N por lo que se ajusta el pH de la solución a 3. Después, se agrega acetato de etilo a la capa acuosa y se extrae el material orgánico. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (146 mg, rendimiento: 91%).

EM (ESI) m/z: 320 (M+H)⁺.

25 (39F) trans-4-{3-[(isobutirilamino)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[3S]-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelven en 5 ml de N,N-dimetilformamida 4-{3-[(isobutirilamino)metil]fenoxi}ciclohexancarboxílico (146 mg, 0.46 mmol) producido en (39E), terbutil-(2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terbutilo (152 mg, 0.46 mmol), el cual es un compuesto

000174

conocido e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (191 mg, aproximadamente 0.69 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas.

5 A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación
10 bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice por lo que se obtiene un producto crudo.

El producto crudo que se obtiene se disuelve en 2 ml de diclorometano y se agregan al mismo a temperatura
15 ambiente 2 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de que se han agregado a la solución de reacción 10 ml de tolueno el disolvente se separa por
20 destilación bajo presión reducida. Al residuo que se obtiene se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio
25 anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:90:10 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un

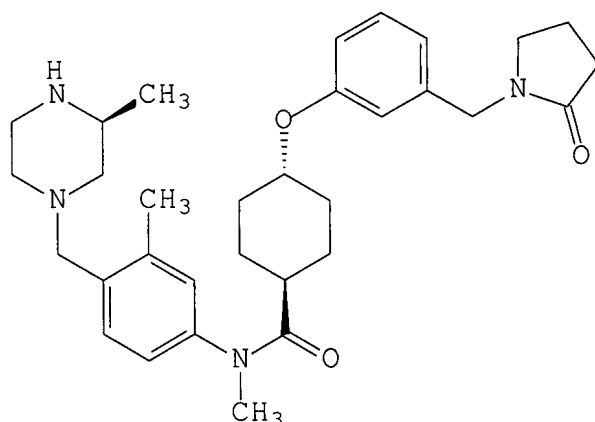
000175

sólido incoloro (18.0 mg, rendimiento: 7%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.06 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.11-1.17 (1H, m), 1.18 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.65-1.84 (5H, m), 2.08-2.15 (3H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.32-2.43 (5H, m), 2.76 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 2.89-2.95 (2H, m), 3.00-3.03 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.46 (2H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 4.38 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.76 (1H, s amplio), 6.74 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.94-6.96 (2H, m), 7.20 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

EM (ESI) m/z : 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 40 Trans-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-4-{3-[2-oxopirrolidin-1-il]metil]fenoxi}ciclohexancarboxamida



(40A) 1-[3-(benciloxi)bencil]pirrolidin-2-ona

Se disuelven en 5 ml de N,N-dimetilformamida 1-(benciloxi)-3-(bromometil)benceno (380 mg, 1.37 mmol), el cual es un compuesto conocido y 2-pirrolidona (210 μl , 2.74 mmol) y se agrega al mismo a 0°C hidruro de sodio (63%, 105 mg, 2.74 mmol) y después la mezcla resultante se agita a temperatura durante 1 hora.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro

000176

y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 50:50 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (318 mg, rendimiento: 82%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.93-2.00 (2H, m), 2.43 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.23 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.42 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.83-6.84 (2H, m), 6.86-6.91 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.31-7.44 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(40B) 1-(3-hidroxibencil)pirrolidin-2-ona

A 10 ml de una solución de 1-[3-(benciloxi)bencil]pirrolidin-2-ona (318 mg, 1.13 mmol) producida en (40A) en etanol, se agrega paladio sobre carbono (10% húmedo, 300 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se filtra a través de un filtro Celite y el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (230 mg, rendimiento: 100%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.96-2.04 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.31 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.40 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 7.8 Hz), 6.83 (1H, s), 7.18 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.52 (1H, s amplio).

(40C) (2S)-2-metil-4-(2-metil-4-{metil[(trans-4-{3-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenoxi}ciclohexil)carbonil]-amino}bencil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo

000177

Se disuelven en 5 ml de tolueno 1-(3-hidroxibencil)pirrolidin-2-ona (230 mg, 1.20 mmol) producido en (40B) y (2S)-4-(4-{[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil](metil)amino}-2-metilbencil-2-(metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (552 mg, 1.20 mmol) producido en (2A) y la mezcla resultante se agita a 100°C durante 15 minutos. A la solución de reacción se le agrega a gotas cianometiltributilfosforano (472 mg, 1.80 mmol) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 6 horas.

Después de que la temperatura de la solución de reacción regresa hasta la temperatura ambiente el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo: 100:0 a 0:100 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (179 mg, rendimiento: 24%).

EM (ESI) m/z: 633(M+H)⁺.

(40D) Trans-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-4-{3-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenoxi}ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 2 ml de diclorometano (2S)-2-metil-4-(2-metil-4-{metil[(trans-4-{3-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenoxi}ciclohexil)carbonil]amino}bencil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (170 mg, 0.27 mmol) producido en (40C) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 2 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de que se agregan a la solución de reacción

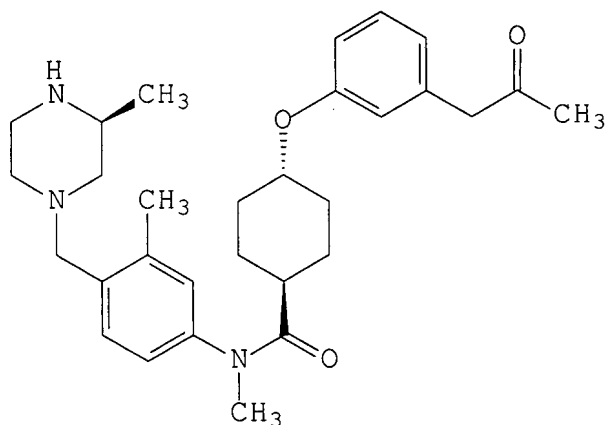
000178

10 ml de tolueno el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. Al residuo que se obtiene se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:90:10 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (110 mg, rendimiento: 77%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.10-1.20 (2H, m), 1.65-1.78 (6H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.06-2.11 (3H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 9.4$ Hz), 2.85-2.99 (3H, m), 3.23-3.27 (5H, m), 3.45 (2H, s), 4.11-4.20 (1H, m), 4.38 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.74-6.79 (2H, m), 6.94-6.96 (2H, m), 7.320 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

EM (ESI) m/z : 533($M+H$) $^+$.

Ejemplo 41 Trans-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-4-{3-[(2-oxopropil)fenoxi]-ciclohexancarboxamida



Se disuelve en 2 ml de diclorometano (2S)-2-metil-4-{2-metil-4-[metil({trans-4-[3-(2-oxopropil)fenoxi]-ciclohexil}carbonil)amino]bencil}piperazin-1-carboxilato de
5 terbutilo (100 mg, 0.17 mmol) producido en (26B) y se agrega el mismo a temperatura ambiente 195 µl de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente.

A la solución de reacción se le agrega una solución
10 acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo
15 se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (diclorometano: metanol = 100:0 a 90:10 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (32.2 mg, rendimiento: 39%).

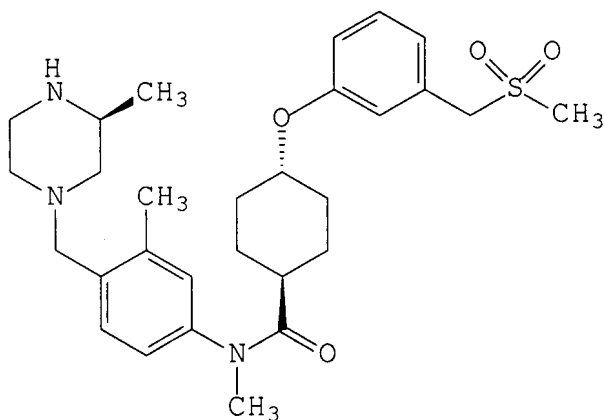
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz),
20 1.10-1.20 (2H, m), 1.65-1.80 (5H, m), 2.06-2.13 (3H, m), 2.13 (3H, s), 2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.73-2.78 (2H, m), 2.87-2.31 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.62 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.67 (1H, m), 6.73-6.76 (2H, m), 6.94-6.96 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz).

25 EM (ESI) m/z: 492 (M+H)⁺.

Ejemplo 42 Trans-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-4-[3-(metilsulfonil)-

000180

fenoxi]ciclohexancarboxamida



(42A) Trans-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-

metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-4-[3-(metilsulfonyl)fenoxi]-
ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 2 ml de dimetilformamida (2S)-4-{4-
[({trans-4-[3-(bromometil)fenoxi]ciclohexil}carbonil)-
(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato
de terbutilo (126 mg, 0.2 mmol) producido en (38A) y se
agrega al mismo a temperatura ambiente metansulfinato de
sodio (24 mg, 0.24 mmol) y después la mezcla resultante se
agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el
material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa
orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra.
Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión
reducida por lo que se obtiene un producto crudo.

El producto crudo que se obtiene se disuelve en
1 ml de diclorometano y se agrega al mismo a temperatura
ambiente 1 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla
resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

El disolvente en la solución de reacción se separa
por destilación bajo presión reducida y al residuo que se
obtiene se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de

000181

sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida con lo que se obtiene un producto crudo.

5 El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 80:20 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (70 mg, rendimiento: 66%).

10 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.23-1.09 (2H, m), 1.84-1.65 (5H, m), 2.16-2.06 (3H, m), 2.33-2.20 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.79-2.71 (5H, m), 3.03-2.81 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.24-4.14 (3H, m), 6.89-6.84 (2H, m), 6.97-6.91 (3H, m), 7.35-7.24 (2H, m).

15 EM (ESI) m/z : 528 ($M+H$) $^+$.

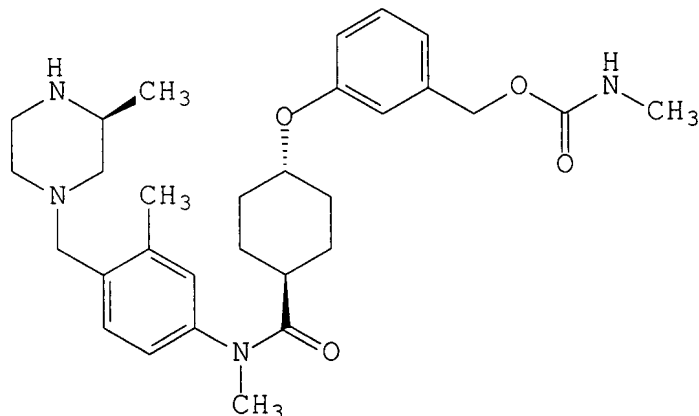
(42B) Clorhidrato de trans-N-metil-N-(3-metil-4-
20 {[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-4-[3-(metilsulfonyl)fenoxi]-ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 1 ml de dioxano trans-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-4-[3-(metilsulfonyl)fenoxi]-ciclohexancarboxamida (390 mg,
25 0.62 mmol) producido en (42A) y se agrega 1 ml de agua y se agrega el mismo a temperatura ambiente ácido clorhídrico 1 N (620 μl , 0.62 mmol) y después la mezcla resultante se congela a -78°C . La mezcla congelada se liofiliza utilizando un liofilizador por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (340 mg, rendimiento: 97%).

000182

EM (ESI) m/z: 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 43 Carbamato de 3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil}carbamoil]-ciclohexil}-oxi)bencilmetilo



(43A) (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metil{[trans-4-(3-{{[(metilcarbamoil)oxi]metil}fenoxi)ciclohexil]carbonil}amino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelven en 3 ml de diclorometano trifósgeno (41 mg, 0.138 mmol) y una solución de (2S)-4-{4-[[trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (130 mg, 0.230 mmol) producido en (5B) y piridina (28 µl, 0.345 mmol) en 2 ml de diclorometano se agrega a la misma a 0°C y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 15 minutos. La solución resultante se agrega a gotas a 0°C a una solución que se obtiene al disolver una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2 M, 173 µl, 0.345 mmol) y trietilamina (96 µl, 0.690 mmol) en 2 ml de diclorometano y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la reacción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una

solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se
seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después,
el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida
por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo
5 que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de
gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 a 30:70
(v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un
sólido incoloro (39.6 mg, rendimiento: 28%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.07-1.21 (2H, m), 1.23
10 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.47 (9H, s), 1.64-1.82 (4H, m), 1.98-
2.15 (3H, m), 2.18-2.29 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, J
= 11.3 Hz), 2.73 (1H, d, J = 12.1 Hz), 2.81 (3H, d, J = 4.7
Hz), 3.03-3.13 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.79-3.86
(1H, m), 4.13-4.26 (2H, m), 4.65-4.74 (1H, s amplio), 5.04
15 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.82 (1H, s), 6.89 (1H, d,
J = 7.4 Hz), 6.93-6.98 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 8.0 Hz),
7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(43B) Carbamato de 3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
20 ciclohexil}oxi)bencilmetilo

Se disuelve en 1 ml de diclorometano (2S)-2-metil-
4-[2-metil-4-(metil{[trans-4-(3-
{[(metilcarbamoil)oxi]metil}fenoxi)ciclohexil]carbonil}amino)
bencil]piperazin-1-carboxilato de terbutilo (37.0 mg,
25 0.0594 mmol) producido en (43A) y se agrega al mismo a
temperatura ambiente 1 ml de ácido trifluoroacético y después
la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno
a temperatura ambiente durante 10 minutos.

El residuo obtenido por separación por destilación
del disolvente en la solución de reacción bajo presión

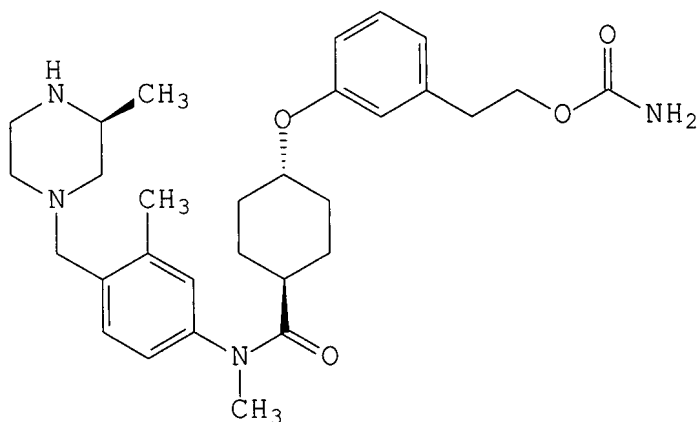
reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 1:2:0 a 0:1:0 a 0:15:1 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (28.8 mg, rendimiento: 94%).

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.09-1.22 (2H, m), 1.67-1.83 (5H, m), 2.03-2.16 (3H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.80 (2H, m), 2.81 (3H, d, J = 4.7 Hz), 2.85-3.02 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.12-4.24 (1H, m), 4.63-4.76 (1H, s amplio), 5.04 (2H, 10 s), 6.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.82 (1H, s), 6.89 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.4 Hz).

EM (ESI) m/z: 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 44 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
15 {[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-carbamoil]-ciclohexil}oxi)bencilmetilcarbamato

20



25

(44A) (2S)-4-(4-({[(trans-4-{3-[2-(carbamoyloxi)-
etil]fenoxi}ciclohexil)carbonil](metilamino)-2-metilbencil)-
2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 4 ml de diclorometano trifósgeno (80 mg, 0.269 mmol) y se agrega a la misma a 0°C (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-hidroxietil)fenoxi]ciclohexil)carbonil]- (metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (260 mg, 0.448 mmol) producido en (7A) y

000185

piridina (54 μ l, 0.672 mmol) y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 20 minutos. La solución resultante se agrega a gotas a 0°C a una solución de 2 ml de tetrahidrofurano que contiene una
5 solución acuosa 28% de amoníaco (200 μ l) y trietilamina (186 μ l, 1.34 mmol), y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 2 horas.

A la solución de reacción se agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción se
10 realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo
15 que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 40:60 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (250 mg, rendimiento: 90%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.06-1.20 (2H, m), 1.22
20 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.63-1.82 (4H, m), 1.97-2.15 (3H, m), 2.17-2.29 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.59 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 2.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.08 (1H, t, $J = 12.5$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (2H, s),
3.82 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.07-4.28 (4H, m), 4.60-4.77 (2H,
25 s amplio), 6.66-6.73 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.91-6.99 (2H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

(44B) Carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}oxi)fenil]etilo

Se disuelve en 1 ml de diclorometano (2S)-4-(4-

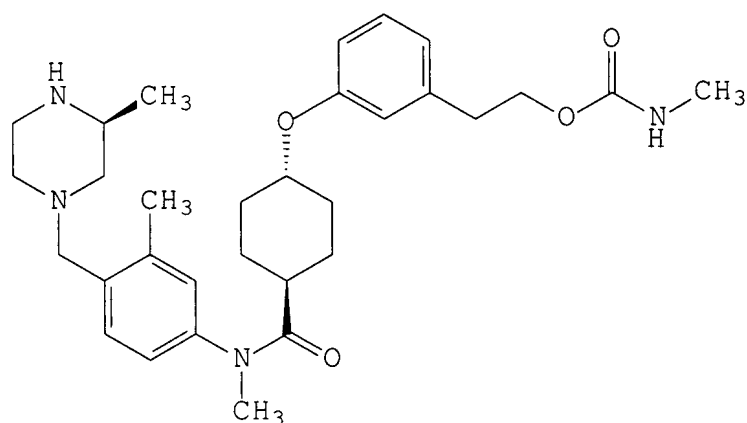
{[(trans-4-{3-[2-(carbamoiloxy)etil]fenoxi}ciclohexil)-
carbonil](metil)amino}-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-
carboxilato de terbutilo (250 mg, 0.402 mmol) producido en
(44A) y se agrega el mismo a temperatura ambiente 1 ml de
5 ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se
agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente
durante 5 minutos.

El disolvente en la solución de reacción se separa
por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene
10 un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se
purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH
(acetato de etilo: metanol = 100:0 a 90:10 (v/v)), por lo que
se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro
(101 mg, rendimiento: 48%).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz),
1.08-1.21 (2H, m), 1.64-1.81 (5H, m), 2.06-2.15 (3H, m),
2.21-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.80 (2H, m), 2.87 (2H,
t, J = 6.9 Hz), 2.84-3.01 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H,
s), 4.11-4.21 (1H, m), 4.25 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.55-4.75
20 (2H, s amplio), 6.67-6.74 (2H, m), 6.77 (1H, d, J = 7.4 Hz),
6.92-6.97 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.33 (1H, d, J =
7.8 Hz).

EM (ESI) m/z: 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 45 Carbamato de 2-[3-({trans-4-
25 [metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-
carbamoil]-ciclohexil}oxi)etilmetilo



(45A) (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metil{[trans-4-(3-
 {2-[(metilcarbamoil)oxi]etil}fenoxi)ciclohexil]carbonil})-
 amino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 4 ml de diclorometano trifósgeno
 (75 mg, 0.251 mmol) y se agrega al mismo a 0°C (2S)-4-{4-
 [({trans-4-[3-(2-hidroxietil)fenoxi]ciclohexil}carbonil)-
 (metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato
 de terbutilo (243 mg, 0.419 mmol) producido en (7A) y
 piridina (51 µl, 0.629 mmol) en 3 ml de diclorometano y
 después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de
 nitrógeno a 0°C durante 25 minutos. La solución resultante se
 agrega a gotas a 0°C a una solución de 2 ml de
 tetrahidrofurano que contiene una solución acuosa de
 metilamina (aproximadamente 40%, 200 µl), y trietilamina
 (174 µl, 1.26 mmol) y después la mezcla resultante se agita
 bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 1.5 horas.

A la solución de reacción, se le agrega una
 solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción
 se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con
 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se
 seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después,
 el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida

por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 a 40:60 (v/v)), por lo que se obtiene un compuesto objetivo como un
5 aceite incoloro (256 mg, rendimiento: 96%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.08-1.20 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.63-1.82 (4H, m), 1.98-2.15 (3H, m), 2.19-2.26 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz),
10 2.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.78 (3H, d, $J = 4.7$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.04-3.13 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.82 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.11-4.30 (2H, m), 4.25 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.53-4.61 (1H, s amplio), 6.66-6.72 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.16
15 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

(45B) Carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}oxi)-fenil]etilmetilo

Se disuelve en 1 ml de diclorometano (2S)-2-metil-
20 4-[2-metil-4-(metil{[trans-4-(3-{2-[(metilcarbamoil)oxi]-
etil}fenoxi)ciclohexil]carbonil}amino)bencil]piperazin-1-
carboxilato de terbutilo (250 mg, 0.393 mmol) producido en
(45A) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 1 ml de
ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se
25 agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente
durante 15 minutos.

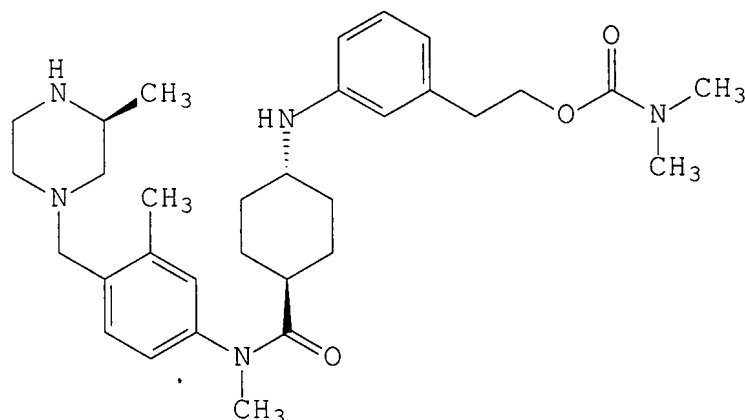
El disolvente en la solución de reacción se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH

(hexano: acetato de etilo: metanol = 50:50:0 a 0:100:0 a 0:90:10 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (158 mg, rendimiento: 75%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, $J = 6.3$ Hz),
 5 1.08-1.21 (2H, m), 1.64-1.82 (5H, m), 2.02-2.14 (3H, m),
 2.20-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-2.82 (5H, m), 2.82-2.92
 (4H, m), 2.92-3.01 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.11-
 4.20 (1H, m), 4.24 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.52-4.62 (1H, s
 amplio), 6.66-6.72 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.92-
 10 6.97 (2H, m), 7.16 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.2$
 Hz).

EM (ESI) m/z : 537 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 46 Carbamato de 2-[3-({trans-4-
 [metil(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-
 15 carbamoil]-ciclohexil)-amino)fenil]etildimetilo



(46A)

(2S)-4-{4-[(trans-4-[(3-(2-

[(dimetilcarbamoyl)oxi]etil)fenil)amino]ciclohexil)carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de
 25 terbutilo

Se disuelven en 5.0 ml de acetonitrilo (2S)-4-(4-
 [(trans-4-[(3-(2-
 hidroxietil)fenil]amino)ciclohexil)carbonil](metil)amino)-2-
 metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo
 (260 mg, 0.449 mmol) producido en (28D), carbonato de

000190

disuccinimidilo (115 mg, 0.449 mmol) y dimetilaminopiridina (16 mg, 0.135 mmol) y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, a la solución de reacción se le agrega una
5 solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (2 M, 270 µl, 0.539 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa
10 orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica
15 por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 60:40 a 30:70 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido incoloro (126 mg, rendimiento: 43%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 0.77-0.91 (2H, m), 1.23
20 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.46 (9H, s), 1.68-1.80 (4H, m), 1.97-2.12 (3H, m), 2.22 (2H, dd, J = 11.0, 3.9 Hz), 2.38 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.73 (1H, d, J = 10.6 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.87 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.01-3.03 (1H, m), 3.17-3.27 (1H, m)m, 3.23 (3H,)s, 3.43 (2H, s), 3.82
25 (1H, d, J = 13.3 Hz), 4.17-4.27 (1H, m), 4.22 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.36-6.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.02-7.09 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(46B) Carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-ciclohexil}-amino)fenil]etildimetilo

000101

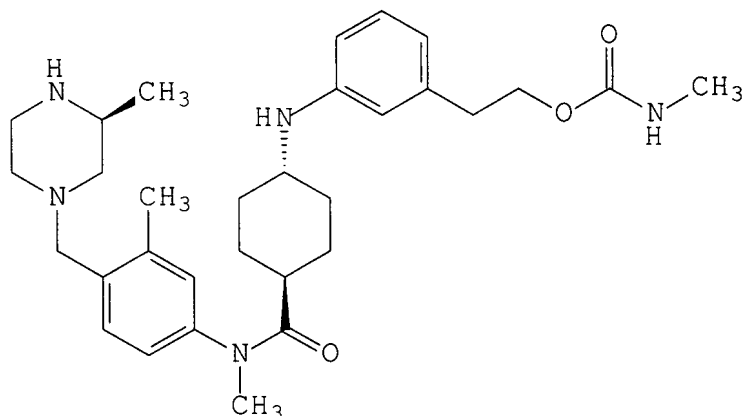
Se disuelve en 1 ml de diclorometano (2S)-4-{4-
[({trans-4-[(3-{2-[(dimetilcarbamoil)oxi]etil}fenil)amino]-
ciclohexil}carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-
metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (323 mg,
5 0.497 mmol) producido en (46A) y se agrega al mismo a
temperatura ambiente 1 ml de ácido trifluoroacético y después
la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno
a temperatura ambiente durante 7 minutos.

El residuo obtenido por separación por destilación
10 del disolvente en la solución de reacción bajo presión
reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de
sílice NH (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 85:15 (v/v)),
por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido
incoloro (204 mg, rendimiento: 75%).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 0.78-0.91 (2H, m), 1.03
(3H, d, J = 6.7 Hz), 1.67-1.80 (5H, m), 2.02-2.12 (3H, m),
2.17-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.72-2.92 (12H, m), 2.92-
3.00 (1H, m), 3.17-3.26 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.44 (2H, s),
4.23 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.37-6.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J =
20 7.0 Hz), 6.92-6.97 (2H, m), 7.03-7.09 (1H, m), 7.32 (1H, d, J
= 7.4 Hz).

EM (ESI) m/z: 550 (M+H)⁺.

Ejemplo 47 Carbamato de 2-[3-({trans-4-
25 [metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-
carbamoil]-ciclohexil)amino)fenil]etilmetilo



(47A) (2S)-2-metil-4-{2-metil-4-[metil({trans-4-
[(3-{2-[(metilcarbamoil)oxo]etil}fenil)amino]ciclohexil}-
carbonil)amino]bencil}piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelven en 3.0 ml de acetonitrilo (2S)-4-(4-
{[(trans-4-{[3-(2-hidroxietil)fenil]amino}ciclohexil)-
carbonil](metil)amino}-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-
carboxilato de terbutilo (200 mg, 0.346 mmol) producido en
(28D), carbonato de disuccinimidilo (89 mg, 0.346 mmol) y
dimetilaminopiridina (13 mg, 0.104 mmol) y después la mezcla
resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a
temperatura ambiente durante 17 horas.

El residuo obtenido por separación por destilación
del disolvente en la solución de reacción bajo presión
reducida se purifica de manera general por cromatografía en
columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 70:30 a
30:70 (v/v)). El producto crudo que se obtiene se disuelve en
3.0 ml de acetonitrilo y se agrega a la misma una solución de
metilamina en tetrahidrofurano (2 M, 208 µl, 0.415 mmol) y
después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente
durante 1 hora.

A la solución de reacción se le agrega agua y el

material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por
5 destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 70:30 a 30:70 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido incoloro
10 (70.1 mg, rendimiento: 32%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 0.75-0.90 (2H, m), 1.22 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.68-1.80 (4H, m), 1.98-2.12 (3H, m), 2.17-2.26 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.70-2.85 (3H, m), 2.78 (3H, d, $J = 4.7$ Hz),
15 3.01-3.13 (1H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.81 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.16-4.28 (1H, m), 4.24 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.55-4.64 (1H, s amplio), 6.36-6.43 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.06 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

20 (47B) Metilcarbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil}carbamoil]ciclohexil}amino)fenil}etilo

Se disuelve en 1 ml de diclorometano (2S)-2-metil-4-{2-metil-4-[metil({trans-4-[(3-{2-[(metilcarbamoil)-
25 oxil]etil}fenil}amino]ciclohexil}carbonil)amino]bencil}-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (65.1 mg, 0.102 mmol) producido en (47A) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 1 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos.

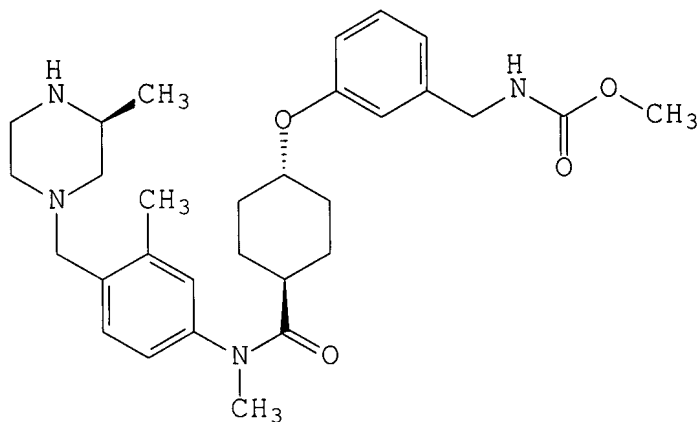
000194

El residuo obtenido por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 85:15 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido incoloro (50.9 mg, rendimiento: 93%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 0.79-0.91 (2H, m), 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.69-1.81 (5H, m), 2.03-2.13 (3H, m), 2.18-2.29 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.71-3.01 (10H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.24 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.55-4.65 (1H, s amplio), 6.36-6.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.93-6.97 (2H, m), 7.06 (1H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

EM (ESI) m/z : 536 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 48 [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-ciclohexil}oxi)bencil]carbamato de metilo



(48A) Trans-4-(3-cianofenoxi)ciclohexancarboxilato de metilo

Se disuelven en 80 ml de tolueno 3-cianofenol (3.00 g, 25.2 mmol) y cis-4-hidroxiciclohexancarboxilato de metilo (2.66 g, 16.8 mmol) y se agrega al mismo cianometiltributilfosforano (6.6 ml, 25.2 mmol) y después la mezcla resultante se calienta a reflujo bajo una atmósfera

de nitrógeno durante 2.5 horas.

Después de que la temperatura de la solución de reacción ha regresado hasta la temperatura ambiente el disolvente en la solución de reacción se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 95:5 a 90:10 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite café (2.19 g, rendimiento: 50%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.44-1.68 (4H, m), 2.06-2.21 (4H, m), 2.38 (1H, tt, $J = 3.7, 11.2$ Hz), 3.70 (3H, s), 4.22 (1H, tt, $J = 3.9, 9.8$ Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

(48B) Acido trans-4-(3-cianofenoxi)-

ciclohexancarboxílico

Se disuelve en 5 ml de metanol trans-4-(3-cianofenoxi)ciclohexancarboxilato de metilo (1.10 g, 4.24 mmol) producido en (48A) y 5 ml de tetrahidrofurano y se agrega al mismo una solución acuosa 5 N de 5 ml de hidróxido de sodio y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. A la capa acuosa se le agrega ácido clorhídrico 5 N para neutralizar el pH de la capa acuosa y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo

que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1 a 1:1 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido rojo claro (770 mg, rendimiento: 74%).

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.42-1.54 (2H, m), 1.57-1.69 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.35 (1H, tt, J = 3.8, 11.4Hz), 4.32-4.40 (1H, m), 7.21-7.27 (3H, m), 7.42 (1H, t, J = 8.2 Hz).

(48C) (2S)-4-{4-[[[trans-4-(3-cianofenoxi)-
10 ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelven en 20 ml de etanol ácido trans-4-(3-cianofenoxi)ciclohexancarboxílico (762 mg, 3.11 mmol) producido en (48B) (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.04 g, 3.11 mmol), el cual es un compuesto conocido y se agrega al mismo hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (1.72 g, aproximadamente 6.2 mmol) y después la mezcla resultante se agita bajo una
15 atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 21 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de
25 cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 a 70:30 a 30:70 (v/v)), por lo que se

obtiene el compuesto objetivo como un sólido incoloro (1.24 g, rendimiento: 71%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.11-1.25 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.68-1.84 (4H, m), 1.99-2.14 (3H, m), 2.19-2.30 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 2.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.02-3.13 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.82 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 4.15-4.26 (2H, m), 6.93-6.98 (2H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.30-7.35 (2H, m).

(48D) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(aminometil)fenoxi]-ciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 100 ml de metanol (2S)-4-{4-[[trans-4-(3-cianofenoxi)ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (4.00 g, 7.13 mmol) producido en (48C) y cloruro de cobalto dihidratado (3.39 g, 14.3 mmol) y se agrega al mismo, poco a poco, a -10°C borohidruro de sodio (1.89 g, 49.9 mmol) y después la mezcla resultante se agita a -10°C durante 45 minutos.

A la solución de reacción se le agrega agua y la mezcla resultante se filtra a través de un filtro Celite. Posteriormente, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y después se agrega agua al mismo y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por

000198

cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 70:30 a 100:0 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido incoloro (1.67 g, rendimiento: 43%).

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.09-1.20 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.47 (9H, s), 1.64-1.82 (4H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.19-2.28 (2H, m), 2.39 (3Hs,), 2.60 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.73 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.02-3.13 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.77-3.85 (1H, m), 3.81 (2H, s), 4.14-4.27 (2H, m), 6.72 (1H, dd, J = 2.0, 7.8 Hz), 6.80 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.93-6.99 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(48E) (2S)-4-{4-[[{trans-4-(3-[(metoxycarbonil)-amino]metil}fenoxi)ciclohexil}]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 2 ml de diclorometano (2S)-4-{4-[[{trans-4-[3-(aminometil)fenoxi]ciclohexil}carbonil}-(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (110 mg, 0.195 mmol) producido en (48D) en 2 ml de diclorometano y se agregan al mismo a 0°C trietilamina (54 µl, 0.390 mmol) y cloroformiato de metilo (18 µl, 0.234 mmol) y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos.

25 A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida

por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 a 40:60 (v/v)), por lo que se obtiene un compuesto objetivo como un sólido incoloro (99.5 mg, rendimiento: 82%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.08-1.21 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.46 (9H, s), 1.61-1.82 (4H, m), 1.99-2.14 (3H, m), 2.19-2.29 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.73 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.02-3.13 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.82 (1H, d, J = 13.3 Hz), 4.12-4.26 (2H, m), 4.31 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.92-5.01 (1H, s amplio), 6.71-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.93-6.98 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(48F) [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{{(3S)-3-metilpiperazin-1-il}metil}fenil)carbamoil]ciclohexiloxi)-bencil]carbamato de metilo

Se disuelve en 1 ml de diclorometano (2S)-4-{4-[[{trans-4-(3-{{(metoxicarbonil)amino}metil}fenoxi)-ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (93.0 mg, 0.149 mmol) producido en (48E) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 1 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos.

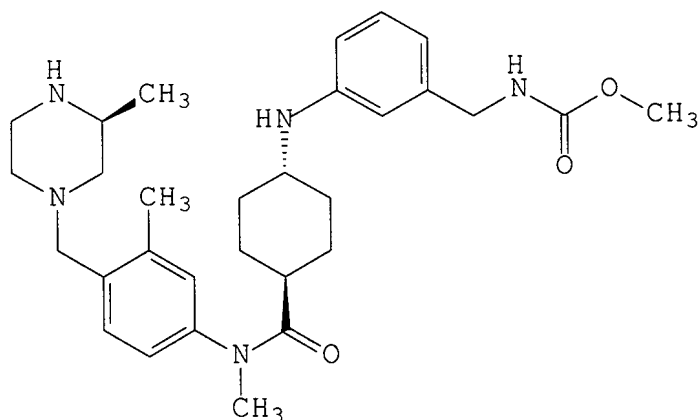
El residuo que se obtiene por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 50:50 a 0:100 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un

000200

sólido incoloro (60.4 mg, rendimiento: 78%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.03 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.08-1.21 (2H, m), 1.64-1.82 (5H, m), 2.02-2.13 (3H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J = 9.2$ Hz), 2.82-3.00 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.70 (3H, s), 4.11-4.21 (1H, m), 4.31 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.90-5.00 (1H, s amplio), 6.71-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.20 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

Ejemplo 49 [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}amino)bencil]carbamato de metilo



(49A) Trans-4-[(3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-
metil}fenil)amino]ciclohexancarboxilato de etilo

Se disuelven en 100 ml de tetrahydrofurano (3-aminobencil)carbamato de terbutilo (1.70 g, 7.65 mmol), el cual es un compuesto conocido y 4-oxociclohexancarboxilato de etilo (1.69 g, 9.94 mmol) y se agrega al mismo, poco a poco, triacetoxiborohidruro de sodio (2.55 g, 11.5 mmol). Después, de que se agregan 3 ml de ácido acético gota a gota al mismo, la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa

000201

orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto
5 crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 60:40 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (860 mg, rendimiento: 30%9.

10 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.08-1.18 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.53-1.63 (2H, m), 2.05 (2H, dd, $J = 3.1\text{ Hz}$, 14.9 Hz), 2.18 (2H, dd, $J = 3.5\text{ Hz}$, 13.3 Hz), 2.28 (1H, tt, $J = 3.5\text{ Hz}$, 12.1 Hz), 3.20-3.28 (1H, m), 4.13 (2H, c, $J = 7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, d, $J = 5.4\text{ Hz}$), 4.85 (1H,
15 s amplio), 6.46-6.49 (2H, m), 6.57 (1H, d, $J = 7.4\text{ Hz}$), 7.10 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$).

(49B) Trans-4-[(3-[(metoxicarbonil)amino]metil)-fenil)amino]ciclohexancarboxilato de etilo

Se disuelve en 30 ml de diclorometano trans-4-[(3-
20 {[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}fenil)amino]-ciclohexancarboxilato de etilo (860 mg, 2.28 mmol) obtenido en (49A) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 8 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente
25 durante 1 hora.

Después de que se han agregado 10 ml de tolueno en la solución de reacción, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. Al residuo que se obtiene, se le agrega una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa

000202

orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo.

El producto crudo que se obtiene se disuelve en 5 ml de diclorometano y se agrega al mismo a 0°C cloroformiato de metilo (112 µl, 1.44 mmol) y 50 µl de piridina. La temperatura de la solución de reacción regresa hasta la temperatura ambiente y la solución se agita durante 1 hora.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 80:20 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (240 mg, rendimiento: 99%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.09-1.19 (2H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.53-1.64 (2H, m), 2.05 (2H, dd, J = 3.2 Hz), 11.7 Hz), 2.19 (2H, dd, J = 3.1 Hz, 13.7 Hz), 2.28 (1H, tt, J = 3.5 Hz, 12.1 Hz), 3.21-3.28 (1H, m), 3.52 (1H, s), 3.70 (3H, s), 4.13 (2H, c, J = 7.0 Hz), 4.27 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.95 (1H, s amplio), 6.48-6.50 (2H, m), 6.59 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.10 (1H, t, J = 8.0 Hz).

(49C) Acido trans-4-[(3-[(metoxycarbonil)amino]-

000203

metil}fenil)amino]ciclohexancarboxílico

A una solución de 3 ml de trans-4-[(3-
{[(metoxycarbonil)amino]metil}fenil)amino]ciclohexan-
carboxilato de etilo (240 mg, 0.72 mmol) obtenido en (49B) en
5 tetrahidrofurano se agrega una solución acuosa 1 N de
hidróxido de sodio (2.2 ml, 2.20 mmol) y 3 ml de metanol y la
mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1
hora.

A la solución de reacción se le agrega una solución
10 acuosa 1 N de ácido clorhídrico (5 ml, 5.00 mmol), y el
material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa
orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro
de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro
y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación
15 bajo presión reducida por lo que se obtiene el compuesto
objetivo como un sólido incoloro (180 mg, rendimiento: 82%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.11-1.21 (2H, m), 1.55-
1.66 (2H, m), 2.08-2.13 (2H, m), 2.20 (2H, dd, J = 3.1 Hz,
13.7 Hz), 2.28 (1H, tt, J = 3.5 Hz, 12.1 Hz), 3.22-3.30 (1H,
20 m), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.93 (1H, s
amplio), 6.49-6.51 (2H, m), 6.59 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.12
(1H, t, J = 8.2 Hz).

(49D) (2S)-4-{4-[(trans-4-[(3-[(metoxycarbonil)-
amino]metil}fenil)amino]ciclohexil}carbonil)(metil)amino]-2-
25 metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelven en 5 ml de N,N-dimetilformamida ácido
trans-4-[(3-[(metoxycarbonil)amino]metil}fenil)amino]-
ciclohexancarboxílico (150 mg, 0.49 mmol) obtenido en (49C),
ter-butil (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-
(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terbutilo

000204

(163 mg, 0.49 mmol), el cual es un compuesto conocido e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (271 mg, aproximadamente 0.98 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante
5 16 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro
10 y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 a 0:100 (v/v)), por lo que se obtiene el
15 compuesto objetivo como un aceite incoloro (162 mg, rendimiento: 53%).

EM (ESI) m/z: 622 (M+H)⁺.

(49E) [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{{(3S)-3-metilpiperazin-1-il}metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}-
20 amino)bencil]carbamato de metilo

Se disuelve en 2 ml de diclorometano (2S)-4-{4-
[{{trans-4-[(3-{{(metoxycarbonil)amino}metil}fenil)amino]-
ciclohexil}carbonil)(amino)-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-
1-carboxilato de terbutilo (162 mg, 0.26 mmol) obtenido en
25 (49D) y se agrega al mismo a temperatura ambiente, 2 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de que se agregan 10 ml de tolueno a la solución de reacción, el disolvente se separa por destilación

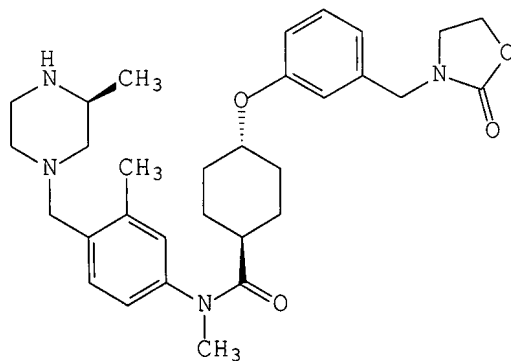
000205

bajo presión reducida. Al residuo que se obtiene se le agrega una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y el material orgánico se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo: metanol = 100:0:0 a 0:100:0 a 0:90:10 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (72 mg, rendimiento: 53%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 0.80-0.90 (2H, m), 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.70-1.78 (5H, m), 2.07-2.10 (3H, m), 2.19-2.23 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J = 9.2$ Hz), 2.65-2.99 (3H, m), 3.19-3.23 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.68 (3H, s), 4.24 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.07 (1H, s amplio), 6.43-6.44 (2H, m), 6.54 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.94-6.96 (2H, m), 7.09 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

EM (ESI) m/z : 522 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 50 Trans-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-4-{3-[2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]metil]fenoxi}ciclohexancarboxamida



(50A) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-((2-cloroetoxi)-

800206

carbonil]amino}metil)fenoxi]ciclohexil}carbonil)(metil)amino]
-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 2 ml de diclorometano (2S)-4-{4-
[({trans-4-[3-(aminometil)fenoxi]ciclohexil}carbonil)(metil)-
5 amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de
terbutilo (180 mg, 0.319 mmol) producido en (48D) y se
agregan al mismo a 0°C trietilamina (88 µl, 0.638 mmol) y
cloroformiato de 2-cloroetilo (40 µl, 0.382 mmol) y después
la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante
10 50 minutos.

A la solución de reacción se le agrega una solución
acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción se
realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con
una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se
15 seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después,
el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida
por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo
que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de
gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 a 50:50
20 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un
sólido incoloro (206 mg, rendimiento: 96%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.07-1.19 (2H, m), 1.23
(3H, d, J = 6.7 Hz), 1.47 (9H, s), 1.67-1.82 (4H, m), 1.99-
2.14 (3H, m), 2.19-2.29 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, J
25 = 11.0Hz), 2.73 (1H, d, J = 11.0Hz), 3.02-3.13 (1H, s), 3.24
(3H, s), 3.43 (2H, s), 3.65-3.71 (2H, m), 3.78-3.86 (1H, m),
4.12-4.26 (2H, m), 4.28-4.38 (4H, m), 5.04-5.12 (1H, s
amplio), 6.72-6.77 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 7.4Hz), 6.92-
6.98 (2H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(50B) (2S)-2-metil-4-(2-metil-4-{metil[(trans-4-{3-

000207

[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]fenoxi}ciclohexil)-
carbonil]-amino}bencil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 5 ml de tetrahidrofurano (2S)-4-{4-
[({trans-4-[3-({[(2-cloroetoxi)carbonil]amino}metil)fenoxi]-
5 ciclohexil}carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-
metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (202 mg,
0.301 mmol) producido en (50A) y se agrega al mismo hidruro
de sodio (63%, 12 mg, 0.316 mmol) y después la mezcla
resultante se calienta a reflujo bajo una atmósfera de
10 nitrógeno durante 3 horas.

Después de que la temperatura de la solución de
reacción regresa a la temperatura ambiente se agrega a la
misma una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el
material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa
15 orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de
cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio
anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por
destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un
producto crudo. El producto crudo que se obtiene se purifica
20 por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:
acetato de etilo = 70:30 a 30:70 (v/v)), por lo que se
obtiene el compuesto objetivo como un sólido incoloro
(168 mg, rendimiento: 88%)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.07-1.31 (2H, m), 1.23
25 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.47 (9H, s), 1.61-1.83 (4H, m), 1.99-
2.14 (3H, m), 2.19-2.29 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, J
= 11.0 Hz), 2.73 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.02-3.12 (1H, m),
3.23 (3H, s), 3.38-3.45 (4H, m), 3.82 (1H, d, J = 13.3 Hz),
4.13-4.25 (2H, m), 4.26-4.33 (2H, m), 4.36 (2H, s), 6.73-6.81
(2H, m), 6.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.93-6.98 (2H, m), 7.23

000208

(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(50C) Trans-N-metil-N-(3-metil-4-([(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-4-{3-[2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]fenoxi}ciclohexancarboxamida

5 Se disuelve en 1 ml de diclorometano (2S)-2-metil-4-(2-metil-4-{metil[(trans-4-{3-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]fenoxi}ciclohexil)carbonil]amino}bencil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (162 mg, 0.255 mmol) producido en (50B) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 1 ml de
10 ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos.

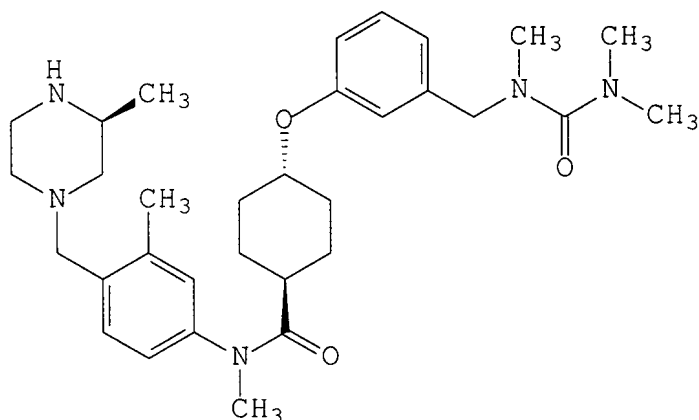
El residuo que se obtiene por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo
15 presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 90:10 (v/v)), por lo que el compuesto objetivo se obtiene como un sólido incoloro (76.4 mg, rendimiento: 56%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz),
20 1.09-1.22 (2H, m), 1.67-1.83 (5H, m), 2.03-2.14 (3H, m), 2.20-2.32 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.71-2.79 (2H, m), 2.83-3.01 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.38-3.44 (2H, m), 3.45 (2H, s), 4.11-4.21 (1H, m), 4.27-4.33 (2H, m), 4.36 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.4 Hz),
25 6.93-6.97 (2H, m), 7.23 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz).

EM (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

Ejemplo 51 Trans-4-(3-([(dimetilcarbamoil)-(metil)amino]-metil}fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-([(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

000209



(51A) (2S)-4-{4-[[trans-4-(3-

{[(dimetilcarbamoyl)amino]metil}fenoxi)ciclohexil]carbonil}-(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve trifósgeno (110 mg, 0.372 mmol) en 4 ml de diclorometano y una solución de (2S)-4-{4-[[trans-4-[3-(aminometil)fenoxi]ciclohexil]carbonil}-(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (350 mg, 0.620 mmol) producida en (48D) y piridina (75 µl, 0.930 mmol) en 4 ml de diclorometano se agrega a la misma a 0°C y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 30 minutos. La solución resultante se agrega a gotas a 0°C a una solución de 2 ml de diclorometano que contiene una solución de dimetilamina y tetrahidrofurano (2 M, 620 µl, 1.24 mmol) y trietilamina (258 µl, 1.86 mmol) y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 45 minutos.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. El producto crudo

000210

que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo: metanol = 40:60:0 a 0:100:0 a 0:80:20 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido amarillo claro (283 mg, 5 rendimiento: 72%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.07-1.20 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.64-1.82 (4H, m), 1.98-2.15 (3H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 2.73 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 2.92 (26H, s), 3.03-10 3.14 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.82 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.12-4.27 (2H, m), 4.37 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.56-4.63 (1H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 1.8, 8.0$ Hz), 6.78 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.20 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

15 (51B) (2S)-4-{4-[[[trans-4-(3-{{(dimetilcarbamoil)-(metil)amino}metil}fenoxi)ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se disuelve en 3 ml de tetrahidrofurano (2S)-4-{4-[[[trans-4-(3-{{(dimetilcarbamoil)amino}metil}fenoxi)-20 ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (177 mg, 0.278 mmol) producido en (51A) y se agrega al mismo hidruro de sodio (63%, 12 mg, 0.306 mmol) y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 25 minutos. Posteriormente se agrega a la misma yoduro de metilo (19 μl , 0.306 mmol) y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 7 horas.

Después de que la temperatura de la solución de

000211

reacción regresa a la temperatura ambiente se agrega a la misma una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo: metanol = 50:50:0 a 0:100:0 a 0:85:15 (v/v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido incoloro (125 mg, rendimiento: 69%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.08-1.20 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.67-1.82 (4H, m), 1.99-2.06 (1H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.69-2.76 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.83 (6H, s), 3.04-3.13 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.82 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 4.12-4.26 (2H, m), 4.30 (2H, s), 6.71-6.76 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.20 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

(51C) Trans-4-(3-([(dimetilcarbamoil)(metil)amino]-metil}fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-([(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 1 ml de diclorometano (2S)-4-{4-[[[trans-4-(3-([(dimetilcarbamoil)(metil)amino]metil}fenoxi)-ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (120 mg, 0.185 mmol) producido (51B) y se agrega al mismo a temperatura ambiente 1 ml de ácido trifluoroacético y después la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno

000212

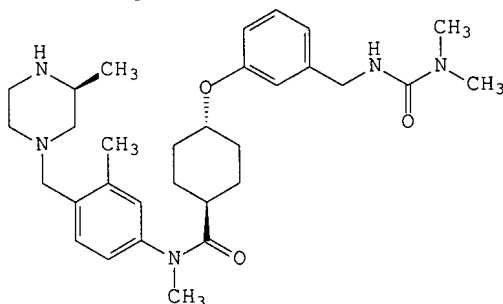
a temperatura ambiente durante 15 minutos.

El residuo obtenido por separación por destilación del disolvente en la solución de reacción bajo presión reducida se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 75:25 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido incoloro (57.1 mg, rendimiento: 56%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.09-1.21 (2H, m), 1.69-1.81 (5H, m), 2.02-2.14 (3H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.68-2.79 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.80-3.03 (3H, m), 2.83 (6H, s), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.10-4.21 (1H, m), 4.30 (2H, s), 6.70-6.75 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.92-6.97 (2H, m), 7.19 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

EM (ESI) m/z : 550 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 52 Trans-4-(3-{[(dimetilcarbamoil)-(metil)amino]-metil}fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



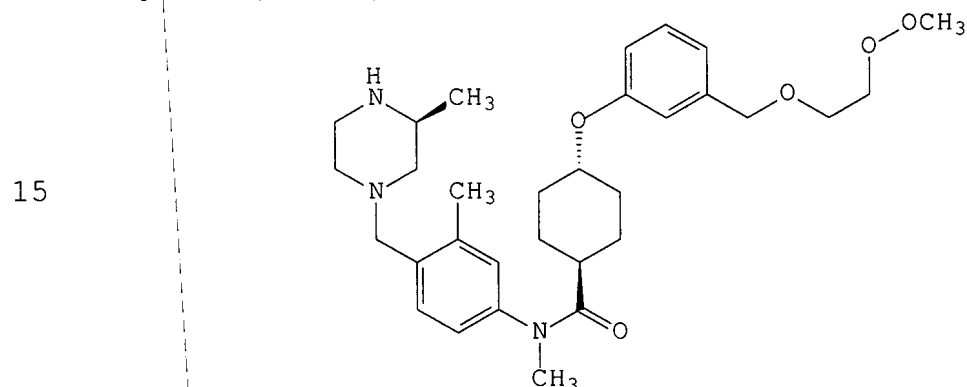
La misma reacción que en (51C) se realiza utilizando (2S)-4-{4-[[trans-4-(3-{[(dimetilcarbamoil)-amino]metil}fenoxi)ciclohexil}carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (100 mg, 0.157 mmol) producido en (51A), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido incoloro (75.8 mg, rendimiento: 90%).

000213

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, $J = 6.3$ Hz),
 1.08-1.22 (2H, m), 1.63-1.82 (5H, m), 2.02-2.15 (3H, m),
 2.20-2.31 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-2.80 (2H, m), 2.81-3.00
 (3H, m), 2.92 (6H, s), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.12-4.22
 5 (1H, m), 4.37 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.55-4.63 (1H, m), 6.70-
 6.80 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.55-4.63 (1H, m),
 6.70-6.80 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.92-6.97 (2H,
 m), 7.19 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

EM (ESI) m/z : 536 ($M+H$) $^+$.

10 Ejemplo 53 Trans-4-(3-[(2-metoxietoxi)metil]-
 fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-
 il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



(53A) Trans-4-(3-[(2-metoxietoxi)-metil]-
 20 fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-
 il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, $J = 6.3$ Hz),
 1.14-1.16 (1H, m), 1.68-1.76 (5H, m), 2.07-2.10 (4H, m),
 2.24-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J = 9.5$ Hz),
 25 2.89-2.96 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.45 (2H, s),
 3.56-3.60 (4H, m), 4.17-4.19 (1H, m), 4.51 (2H, s), 6.73-6.75
 (1H, m), 6.84 (1H, s), 6.87-6.88 (1H, m), 6.94-6.95 (2H, m),
 7.20 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

EM (ESI) m/z : 524 ($M+H$) $^+$.

(53B) Clorhidrato de trans-4-{3-[(2-metoxietoxi)-

000214

metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 2 ml de dioxano trans-4-(3-[(2-metoxietoxi)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-

5 metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

(329 mg, 0.63 mmol) producida en (53A) y se agrega a la misma a temperatura ambiente ácido clorhídrico 2 N (315 µl, 0.63 mmol) y después la mezcla resultante se congela a -78°C. La mezcla congelada se liofiliza utilizando un liofilizador por
10 lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (352 mg, rendimiento: 100%).

EM (ESI) m/z: 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 54 Trans-4-(3-[(2-hidroxietoxi)metil]-
15 fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz).
1.15 (2H, dd, J = 11.9, 5.9 Hz), 1.70-1.75 (6H, m), 2.09-2.12 (2H, m), 2.24-2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.75 (2H, t, J =
20 11.0 Hz), 2.89-2.96 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.58 (2H, dd, J = 6.3, 2.9 Hz), 3.75 (2H, t, J = 3.9 Hz), 4.17-4.19 (1H, m), 4.50 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.82 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.94-6.95 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, d; J = 7.3 Hz).

25 Ejemplo 55 Trans-4-(3-{[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxil]metil}fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

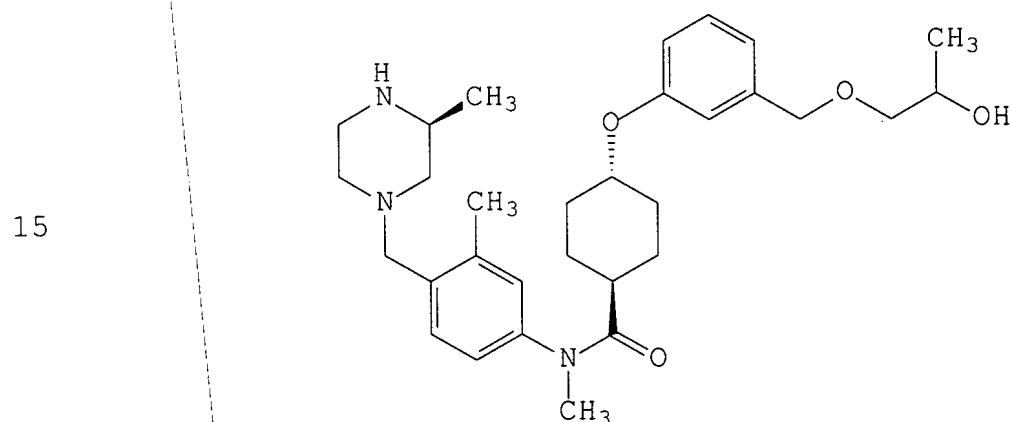
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, J = 5.9 Hz),
1.15-1.16 (4H, m), 1.64-1.83 (6H, m), 2.09-2.12 (2H, m),
2.24-2.27 (1H, m), 2.36 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.74-2.76 (2H,

000215

m), 2.89-2.96 (4H, m), 3.23 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 11.7, 6.8 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 11.2, 3.4 Hz), 3.65-3.66 (1H, m), 4.17-4.19 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.59 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.83 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.94-6.95 (2H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz).

EM (ESI) m/z: 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 56 Trans-4-(3-(((2R)-2-hidroxipropil]-oxi)metil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



(56A) Trans-4-(3-(((2R)-2-hidroxipropil]oxi)-metil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.13-1.15 (3H, m), 1.73 (6H, m), 2.08-2.11 (3H, m), 2.24-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.74-2.77 (2H, m), 2.89-2.95 (3H, m), 3.24-3.28 (4H, m), 3.44-3.46 (3H, m), 3.98 (1H, t, J = 4.7 Hz), 4.18 (1H, t, J = 13.9 Hz), 4.49 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.81 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz).

EM (ESI) m/z: 524 (M+H)⁺.

(56B) Clorhidrato de trans-4-[3-(((2R)-2-

000216

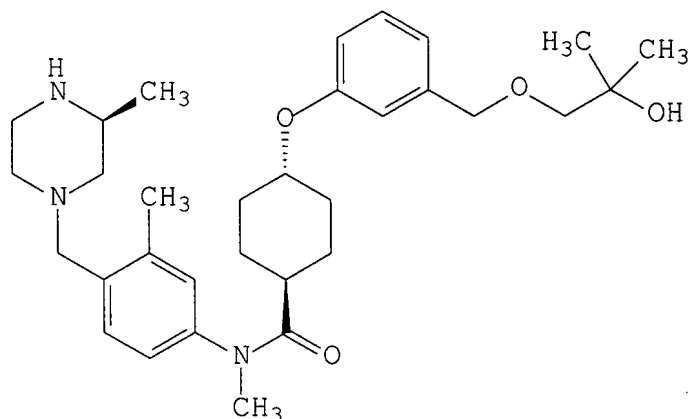
hidroxipropil]oxi}metil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-
3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 2 ml de dioxano trans-4-(3-({[(2R)-
2-hidroxipropil]oxi}metil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-

5 {[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-
ciclohexancarboxamida (236 mg, 0.45 mmol) producida en (56A)
y se agrega a la misma a temperatura ambiente ácido
clorhídrico 2 N (225 µl, 0.45 mmol) y después la mezcla
resultante se congela a -78°C. La mezcla congelada se
10 liofiliza utilizando un liofilizador por lo que se obtiene el
compuesto objetivo como un sólido blanco (251 mg,
rendimiento: 100%).

EM (ESI) m/z: 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 57 Trans-4-(3-({[(2-hidroxi-2-
15 metilpropoxi)metil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-
metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida



(57A) Trans-4-{3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]-
25 fenoxi}ciclohexancarboxilato de terbutilo

A una solución de [3-(benciloxi)fenil]metanol
(2.27 g, 10.6 mmol) en 100 ml de diclorometano se agrega
triethylamina (2.2 ml, 15.9 mmol) y cloruro de metansulfonilo
(0.93 ml, 11.7 mmol) y la mezcla resultante se agita a 0°C
durante 1 hora.

000217

A la solución de reacción se le agrega ácido clorhídrico 1 N y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica que se obtiene se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se
5 seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo.

El producto crudo que se obtiene se disuelve en 70 ml, N,N-dimetilformamida y se agrega a la misma a temperatura
10 ambiente hidruro de sodio (63%, 812 mg, 21.2 mmol) y después la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente se agrega a la solución de reacción glicolato de etilo (1.7 g, 15.9 mmol) y la mezcla resultante se agita a 50°C durante 2 horas.

15 A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica que se obtiene se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro.
20 Posteriormente, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica de manera general por cromatografía en columna de gel de sílice, por lo que se obtiene un producto crudo.

A una solución del producto crudo obtenido en 30 ml
25 de metanol se agrega paladio en carbono (10%, 100 mg) y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

La solución de reacción se filtra a través de un filtro Celite y las aguas madres obtenidas se concentran bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo.

000218

A 40 ml de una solución del producto crudo obtenido en tolueno se le agrega cis-4-hidroxiciclohexancarboxilato de terbutilo (722 mg, 3.6 mmol) y cianometiltributilfosforano (1.0 g, 4.3 mmol) y la mezcla resultante se agita a 100°C durante 90 minutos.

El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 a 85:15 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (856 mg, rendimiento: 60%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.45-1.60 (13H, m), 2.03-2.06 (2H, m), 2.16-2.20 (2H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 4.09 (2H, s), 4.18-4.27 (3H, m), 4.60 (2H, s), 6.83-6.84 (1H, m), 6.91-6.93 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

(57B) Acido trans-4-{3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenoxi}ciclohexancarboxílico

A una solución de trans-4-{3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenoxi}ciclohexancarboxilato de terbutilo (856 mg, 2.18 mmol) producido en (57A) en 20 ml de diclorometano se agregan a temperatura ambiente 10 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo: 50:50 a 0:100 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (601 mg, rendimiento: 82%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz),

000219

1.46-1.68 (4H, m), 2.11-2.22 (4H, m), 2.45 (1H, tt, J = 10.9, 3.6 Hz), 4.10 (2H, s), 4.20-4.28 (4H, m), 4.61 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 2.3 Hz), 6.93 (2H, m), 7.24-7.27 (1H, m).

5 (57C) (2S)-4-(4-((trans-4-(3-((2-etoxi-2-oxoetoxi)-metil]fenoxi)ciclohexil)carbonil](metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de ácido trans-4-(3-((2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenoxi)ciclohexancarboxílico (601 mg, 10 1.79 mmol) producido en (57B) y (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terbutilo (595 mg, 1.79 mmol), el cual es un compuesto conocido, se agregan a temperatura ambiente 20 ml de N,N-dimetilformamida, hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-15 metilmorfolinio (1.1 g, aproximadamente 3.6 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 17 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica que se obtiene se lava con agua y una solución acuosa 20 saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 50:50 (v/v)), por lo que 25 se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (529 mg, rendimiento: 45%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.15-1.17 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 4.1 Hz), 1.27-1.29 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.71-1.74 (5H, m), 2.03-2.04 (1H, m), 2.10-2.12 (2H, m), 2.22-2.23 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 10.9 Hz), 2.74 (1H,

000220

d, J = 11.3 Hz), 3.07-3.10 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.96 (2H, s), 4.22-4.24 (3H, m), 4.58 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.86 (1H, s), 6.90-6.95 (3H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz).

5 (57D) (2S)-4-(4-[[{(trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenoxi}ciclohexil)carbonil](metil)amino}-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de (2S)-4-(4-[[{(trans-4-{3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenoxi}ciclohexil)carbonil](metil)-10 amino}-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.19 g, 1.83 mmol) producida en (57C) en 20 ml de tetrahidrofurano se le agrega a 0°C una solución de bromuro de metil magnesio en tetrahidrofurano (1.0 M, 7.3 ml, 7.3 mmol) y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 2 horas.

15 A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica que se obtiene se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro.
20 Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica de manera general por cromatografía en columna de gel de sílice por lo que se obtiene el producto crudo.

A una solución del producto crudo que se obtiene en 25 1 ml de diclorometano se agregan 10 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos.

El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica por

000221

cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo = metanol = 100:0 a 90:10 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (329 mg, rendimiento: 89%).

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.09-1.23 (2H, m), 1.21 (6H, s), 1.63-1.84 (5H, m), 2.01-2.17 (3H, m), 2.23-2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-2.79 (2H, m), 2.81-3.00 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.29 (2H, s), 3.45 (2H, s), 4.19 (1H, m), 4.51 (2H, s), 6.76 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.87
10 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.91-6.97 (2H, d), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz).

EM (ESI) m/z: 538 (M+H)⁺.

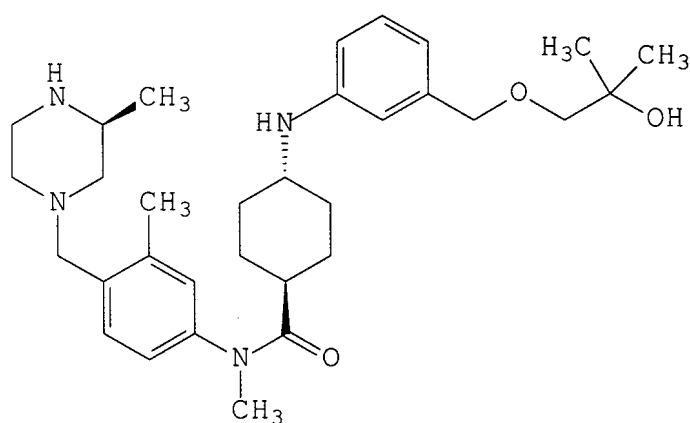
(57E) Clorhidrato de trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida
15

Se disuelven en 2 ml de dioxano trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexancarboxamida (329 mg, 0.61 mmol) producida en (57D)
20 y se agregan a la misma a temperatura ambiente ácido clorhídrico 2 N (306 µl, 0.61 mmol) y después la mezcla resultante se congela a -78°C. La mezcla congelada se liofiliza utilizando un liofilizador por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un sólido blanco (350 mg,
25 rendimiento: 100%).

EM (ESI) m/z: 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 58 Trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

000222



(58A) [(3-aminobencil)oxi]acetato de etilo

A una solución de alcohol 3-nitrobencílico (3.0 g, 19.6 mmol) en 100 ml de diclorometano se agregan trietilamina (3.4 ml, 23.5 mmol) y cloruro de metansulfonilo (1.9 ml, 23.5 mmol), y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 hora.

A la solución de reacción se le agrega ácido clorhídrico 1 N y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica que se obtiene se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo.

A una solución del producto crudo obtenido en 100 ml de N,N-dimetilformamida se agrega a temperatura ambiente hidruro de sodio (1.5 g, 21.2 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente se agrega glicolato de etilo (3.1 g, 29.4 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agita durante 3 horas.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se realiza la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica que se obtiene se lava con agua y una solución acuosa saturada de

000223

cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida por lo que se obtiene un producto crudo.

5 A una solución del producto crudo obtenido en 100 ml de metanol y 10 ml de agua se agregan a temperatura ambiente polvo de hierro (3.3 g, 58.8 mmol) y cloruro de amonio (5.2 g, 98.0 mol) y la mezcla resultante se agita a 80°C durante 5 horas.

10 La solución de reacción se filtra a través de un filtro Celite y el disolvente en las aguas madres que se obtienen se separan por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a
15 50:50 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (1.8 g, rendimiento: 44%).

 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.31 (4H, dd, J = 7.8, 6.6 Hz), 4.18 (2H, s), 4.23-4.28 (3H, m), 4.73 (2H, s), 7.55 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.17 (1H, dt, J = 8.2, 1.2 Hz), 8.26 (1H, s).

 (58B) (2S)-4-{4-[[[trans-4-(3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenil)amino)ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo

25 A una solución de [(3-aminobencil)oxi]acetato de etilo (2.61 g, 12.6 mmol) producida en (58A) en 80 ml de tetrahidrofurano se agregan a temperatura ambiente 4-oxociclohexancarboxilato de terbutilo (3.2 g, 13.9 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (4.0 g, 18.9 mmol) y ácido acético (2.0 g, 33.3 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y la extracción se realiza dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica que se obtiene se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica de manera general por cromatografía en columna de gel de sílice por lo que se obtiene un producto crudo.

A una solución del producto crudo que se obtiene en 20 ml de metanol se le agrega a temperatura ambiente paladio sobre carbono (10%, 92 mg) y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

La solución de reacción se filtra a través de un filtro de Celite y el disolvente en las aguas madres obtenidas se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica de manera general por cromatografía en columna de gel de sílice por lo que se obtiene un producto crudo.

A una solución del producto crudo que se obtiene y (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terbutilo (634 mg, 1.90 mmol), el cual es un compuesto conocido, en 20 ml de N,N-dimetilformamida se agrega a temperatura ambiente hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (1.1 g, 3.80 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 horas.

A la solución de reacción se le agrega agua y se realiza extracción con acetato de etilo. La capa orgánica que

000225

se obtiene se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 a 50:50 (v/v)), por lo que se obtiene el compuesto objetivo como un aceite incoloro (523 mg, rendimiento: 42%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 0.84-0.86 (2H, m), 1.24-1.28 (7H, m), 1.46 (9H, s), 1.72-1.74 (3H, m), 2.02-2.07 (3H, m), 2.20-2.23 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 2.73 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 3.06-3.09 (1H, m), 3.22-3.25 (4H, m), 3.43 (2H, s), 3.80-3.83 (1H, m), 4.05 (2H, s), 4.21-4.23 (3H, m), 4.53 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.54 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.94-6.96 (2H, m), 7.11 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

(58C) Trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-metil]fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

A una solución de (2S)-4-{4-[[[trans-4-({3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenil}amino)ciclohexil]carbonil]-(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (523 mg, 0.81 mmol) producida en (58B) en 10 ml de tetrahidrofurano se agrega a 0°C una solución de bromuro de metil magnesio en tetrahidrofurano (0.98 M, 2.5 ml, 2.42 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la solución de reacción se le agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica que se obtiene

000226

se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica de
5 manera general por cromatografía en columna de gel de sílice por lo que se obtiene un producto crudo.

A una solución del producto crudo obtenido en 1 ml de diclorometano se le agregan a temperatura ambiente 10 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla resultante se agita a
10 temperatura ambiente durante 30 minutos.

El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 90:10 (v/v)), por lo que se obtiene
15 el compuesto objetivo como un aceite incoloro (259 mg, rendimiento: 100%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 0.83-0.90 (2H, m), 1.03 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.22 (6H, s), 1.66-1.80 (5H, m), 2.04-2.13 (3H, m), 2.17-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.78 (2H, m), 2.81-3.00 (3H, m), 3.22-3.24 (4H, m), 3.28 (2H, s), 3.44 (2H, s), 4.47 (2H, s), 6.43-6.53 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.91-6.98 (2H, m), 7.11 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

EM (ESI) m/z : 537 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 (58D) Clorhidrato de trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

Se disuelve en 2 ml de dioxano trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexan-

000227

carboxamida (259 mg, 0.48 mmol) producida en (58C) y se
agrega a la misma a temperatura ambiente ácido clorhídrico
2 N (241 µl, 0.48 mmol), y después la mezcla resultante se
congela a -78°C. La mezcla congelada se liofiliza utilizando
5 un liofilizador por lo que el compuesto objetivo se obtiene
como un sólido blanco (275 mg, rendimiento: 100%).

EM (ESI) m/z: 537 (M+H)⁺.

Ejemplo 59 Trans-4-(3-{[2-(isopropilamino)-2-
oxoetoxi]metil}fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-
10 metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz),
1.15-1.17 (8H, m), 1.65-1.77 (5H, m), 2.06-2.10 (3H, m),
2.25-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.75 (2H, t, J = 9.0 Hz),
2.87-2.99 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.92 (2H, s),
15 4.09-4.12 (1H, m), 4.17-4.20 (1H, m), 4.49 (2H, s), 6.36 (1H,
s amplio), 6.79-6.80 (2H, m), 6.86 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.94-
6.95 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz).

EM (ESI) m/z: 565 (M+H)⁺.

Ejemplo 60 Trans-4-[3-fluoro-5-(hidroximetil)-
20 fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz),
1.08-1.22 (2H, m), 1.49-1.83 (5H, m), 2.02-2.14 (3H, m), 2.26
(1H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-2.79 (2H, m), 2.83-3.01 (3H, m),
25 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.15 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.46
(1H, m), 6.60-6.67 (2H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 7.33 (1H, d, J
= 8.2 Hz).

Ejemplo 61 Trans-4-{[4-cloro-3-
(hidroximetil)fenil]amino}-N-metil(3-metil-4-{[(3S)-3-
metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 0.83-0.86 (2H, m), 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.73-1.76 (5H, m), 2.05-2.08 (3H, m), 2.21-2.23 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J = 9.6$ Hz), 2.88-3.00 (3H, m), 3.22-3.24 (4H, m), 3.45 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J = 8.6, 3.1$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.93-6.95 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

EM (ESI) m/z : 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 62: [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-({(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)-fenil]acetato de terbutilo

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1.04 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.08-1.22 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.63-1.85 (5H, m), 2.02-2.16 (3H, m), 2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.80 (2H, m), 2.82-3.03 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.46 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.96-6.78 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.17 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.2$).

EJEMPLO DE PRUEBA 1 [PRUEBA DE BIOACTIVIDAD (MEDICION DE ACTIVIDAD DE CONTRACCION INTESTINAL)]

(1) Animales utilizados

Se utilizó un conejo NZW macho (peso corporal: 2.5 a 3.0 kg, KITAYAMA LABES CO., LTD, NAGANO).

(2) Reactivo

Se adquirió y utilizó carbacol (cloruro de carbamilcolina, Sigma-Aldrich Japan K.K.). Cada compuesto de prueba se disuelve en sulfóxido de dimetilo (DMSO, Sigma-Aldrich Japan K.K.), y después se suspende en solución salina fisiológica. El carbacol se disuelve en solución salina fisiológica.

(3) Métodos experimentales y resultados

Se administra al conejo pentobarbital sódico

000229

(Kyoritsu Seiyaku Corporation, Osaka) a través de la vena auricular y se mató al conejo por extracción de sangre bajo anestesia. Posteriormente, se expuso el duodeno del conejo y se enjuagó rápidamente con solución de Krebs (NaCl 120.0 mM, KCl 4.7 mM, CaCl₂ 2.4 mM, KH₂PO₄ 1.0 mM, MgSO₄ 1.2 mM, NaHCO₃ 24.5 mM y glucosa 5.6 mM, pH 7.4). Después, la tira de músculo longitudinal (longitud: 10 mm, anchura: 3 mm) se prepara a partir de la capa de músculo liso duodenal mediante extracción de tiras de la capa de mucosa desde el duodeno. La tira preparada se monta en un baño de órgano está contenida en una solución de Krebs gasificada con O₂ 95% y CO₂ a 31°C de manera que se suprime locomoción excesiva y se aplica a la misma una tensión de 1 g. La tira se deja reposar durante 1 hora o más mientras se sustituye la solución de Krebs cada 15 minutos hasta que se equilibra la tira. Antes de iniciar el experimento la estimulación con Carbacol a 10 µM se aplica repetidamente hasta que se obtiene una contracción reproducible. Se mide la actividad contráctil con un captor FD (TB-611T, Nihon Kohden Corporation, Tokio) y se registra con un registrador de pluma (RECTI HORIZ-8K, Sanei, Tokio). Cada compuesto de prueba se agrega a la solución de Krebs a 0.01 nM a 10 µM y la tira se contrae por dosificación acumulativa. La actividad contráctil en cada concentración se determina cuando la actividad contráctil en el momento de estimulación con carbacol a 10 µM se toma como 100% y se determinó el valor CE₅₀ de cada compuesto de prueba. Los valores CE₅₀ se muestran a continuación.

TABLA 1

Ejemplo No.	Valor CE ₅₀ (nM)
1	28.0
4 (clorhidrato)	2.5
5 (clorhidrato)	7.3
16 (clorhidrato)	2.4
22 (clorhidrato)	4.8
30 (clorhidrato)	3.0
33	1.5
34	2.1
42 (clorhidrato)	4.8
53 (clorhidrato)	6.8
56 (clorhidrato)	1.2
57 (clorhidrato)	11.3
58 (clorhidrato)	0.9

EJEMPLO DE FORMULACION 1

POLVO

Se puede obtener un polvo al mezclar 5 g del compuesto de la invención, 895 g de lactosa y 100 g de almidón de maíz utilizando un mezclador.

EJEMPLO DE FORMULACION 2

GRANULOS

Después de que se mezclan 5 g del compuesto de la invención, 865 g de lactosa y 100 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida se agrega a la misma 300 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa 10% y la mezcla resultante se amasa. El material amasado resultante se granula utilizando un granulador de extrusión seguido por secado, por lo que se obtiene un gránulo.

000231

EJEMPLO DE FORMULACION 3

TABLETA

Después, de que se mezclan 5 g del compuesto de la
5 invención, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de
celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio en un
mezclador, la mezcla resultante se constituye en tabletas por
una máquina tableteadora por lo que se obtiene una tableta.

10

15

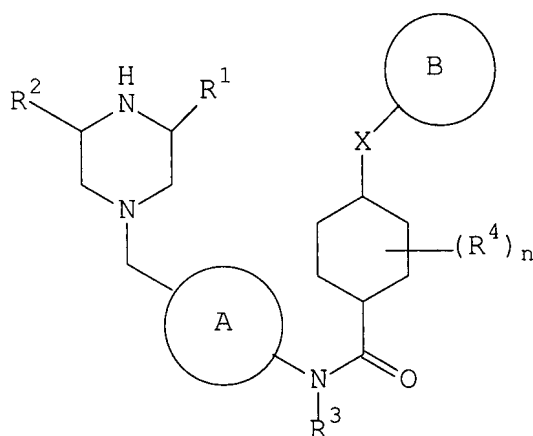
20

25

000232

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(I)

[caracterizado porque A representa un grupo fenileno (el grupo fenileno opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y un átomo de halógeno); B representa un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos el cual puede ser igual o diferente y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre (el grupo heterocíclico opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente), un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono (el grupo arilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente) o un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono (el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente); R^1 representa un átomo

000233

de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a
3 átomos de carbono; R³ representa un grupo alquilo de 1 a 6
átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de
5 carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono-alquilo
de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo hidroxialquilo de 1 a 3
átomos de carbono; R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un
grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de
halógeno; N representa un número entero de 1 a 4; X
10 representa metileno, -O-, -NH-, -N(alquil de 1 a 3 átomos de
carbono)-, -C(=O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂) o un enlace
sencillo; y

el grupo α sustituyente consiste de un átomo de
halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono [el
15 grupo alquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3
grupos que se seleccionan de un grupo acilo alifático de 1 a
6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo
alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
aminocarbonilo el grupo aminocarbonilo opcionalmente puede
20 estar sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan de
un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcoxide 1
a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un
grupo carbamido el cual opcionalmente puede estar sustituido
25 con uno a tres grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un
grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono el cual
opcionalmente puede estar sustituido con un grupo alcóxi de 1
a 6 átomos de carbono, un grupo acil de 1 a 6 átomos de
carbono-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono alifático, un
grupo amidoxi el cual opcionalmente puede estar sustituido

000234

con uno o dos grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se
5 seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre], un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono [el grupo
10 cicloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se
15 seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre], un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono [el grupo haloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10
20 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre], un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono [el grupo hidroxialquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo
25 carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre], un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono [el grupo alcoxialquilo opcionalmente puede

000235

estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo el cual opcionalmente puede estar sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre], un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilamino de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxiamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo dialquilaminosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono].

2. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1,

000236

caracterizado porque A es un grupo fenileno el cual puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

3. El compuesto o la sal farmacológicamente
5 aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque B es un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre (el grupo heterocíclico puede estar
10 opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente) o un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono (el grupo arilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente).

15 4. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque B es un grupo piridilo el cual puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente o un grupo fenilo el
20 cual puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente.

5. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^1 es un grupo
25 alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

6. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R^2 es un átomo de hidrógeno.

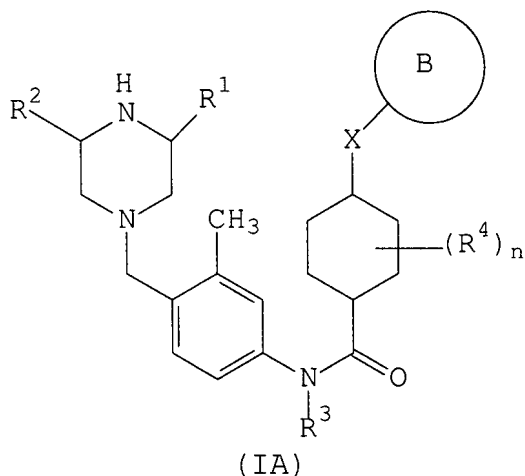
7. El compuesto o la sal farmacológicamente

aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R^3 es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

8. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R^4 es un átomo de hidrógeno.

9. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque X es -O- o -NH-.

10. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (IA) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



[caracterizado porque B representa un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre (el grupo heterocíclico opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente), un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono (el grupo arilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente) o un grupo cicloalquilo

de 3 a 10 átomos de carbono (el grupo cicloalquilo
opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se
seleccionan del grupo α sustituyente); R^1 representa un átomo
de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
5 R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a
3 átomos de carbono; R^3 representa un grupo alquilo de 1 a 6
átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de
carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono-alquilo
de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo hidroxialquilo de 1 a 3
10 átomos de carbono; R^4 representa un átomo de hidrógeno, un
grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de
halógeno; n representa un número entero de 1 a 4; X
representa metileno, -O-, -NH-, N(alquil de 1 a 3 átomos de
carbono)-, -C(=O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂) o un enlace
15 sencillo; y

el grupo α sustituyente consiste de un átomo de
halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el
grupo alquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3
grupos que se seleccionan de un grupo acilo alifático de 1 a
20 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo
alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
aminocarbonilo (el grupo aminocarbonilo opcionalmente puede
estar sustituido con 1 o 2 grupos que se seleccionan de un
grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
25 haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcoxi de 1
a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un
grupo carbamido el cual opcionalmente puede estar sustituido
con uno o tres grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un
grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono el cual
opcionalmente puede estar sustituido con un grupo alcoxi de 1

a 6 átomos de carbono, un grupo acil de 1 a 6 átomos de carbono-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono alifático, el grupo amidoxi el cual opcionalmente puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un
5 grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4
10 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre}, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono [el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo
15 alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo haloalquilo
20 opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno,
25 oxígeno y azufre), un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo hidroxialquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o

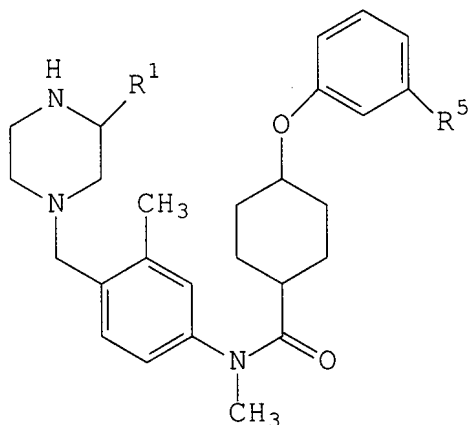
000240

diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre),
un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6
átomos de carbono (el grupo alcoxialquilo opcionalmente está
sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo
5 hidroxil, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
aminocarbonilo el cual opcionalmente puede estar sustituido
con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo,
un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un
10 grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4
heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se
seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo
heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4
heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se
15 seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo
aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1
a 6 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi de 1 a 6 átomos de
carbono, un grupo hidroxialcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
un grupo ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo
20 alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un
grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
hidroxil, un grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono,
un grupo amino, un grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de
carbono, un grupo cicloalquilamino de 3 a 10 átomos de
25 carbono, un grupo dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono,
un grupo alcoxiamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 6
átomos de carbono, un grupo dialquilaminosulfonilo de 1 a 6
átomos de carbono y un grupo arilo de 6 a 10 átomos de

000241

carbono].

11. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (IB) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(IB)

[caracterizado porque R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R⁵ representa un grupo que se selecciona de un grupo α sustituyente; y

el grupo α sustituyente consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono [el grupo alquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo {el grupo aminocarbonilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 grupos que se seleccionan de un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcoxi(de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), un grupo carbamido el cual opcionalmente puede estar sustituido con uno a tres grupos alquilo de 1 a 6 átomos de

000242

carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono el cual opcionalmente puede estar sustituido con un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acil de 1 a 6 átomos de carbono-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono alifático, un grupo amidoxi el cual opcionalmente puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre}, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono (el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo haloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo hidroxialquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de

000243

carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo alcoxi (de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo
5 de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo alcoxialquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo el cual opcionalmente puede
10 estar sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y
15 azufre), un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi
20 de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo acilo alifático de 1 a 6
25 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilamino de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxiamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo de 1 a

000244

6 átomos de carbono, un grupo dialquilaminosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono].

12. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado porque R^1 es un grupo metilo.

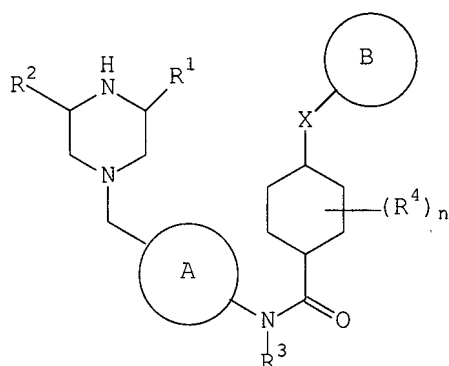
13. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con las reivindicaciones 11 ó 12, caracterizado porque R^5 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono {el grupo alquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo (el grupo aminocarbonilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos que se seleccionan de un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcóxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), un grupo carbamido el cual opcionalmente puede estar sustituido con uno a tres grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono el cual opcionalmente puede estar sustituido con un grupo alcóxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acil de 1 a 6 átomos de carbono-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono alifático, un grupo amidoxi el cual opcionalmente puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno,

000245

oxígeno y azufre, y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre}, un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo hidroxialquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre) o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo alcoxialquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo hidroxil, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo el cual opcionalmente puede estar sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre).

14. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

000245



(I)

[caracterizado porque A representa un grupo fenileno (el grupo fenileno opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y un átomo de halógeno); B representa un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre (el grupo heterocíclico opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente), un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono (el grupo arilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente) o un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono (el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo α sustituyente); R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R^3 representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de

000247

carbono, un grupo alcoxi (de 1 a 3 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno; n representa un número entero de 1 a 4; X representa metileno, -O-, -NH-, -N(alquil de 1 a 3 átomos de carbono)-, -C(=O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂) o un enlace sencillo; y el grupo α sustituyente consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono [el grupo alquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono (el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono [el grupo haloalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo hidroxialquilo puede opcionalmente estar sustituido con 1 a 3

000248

grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo alcoxí (de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo alcoxialquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxí de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalcoxí de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoxí de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxí, un grupo acilo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilamino de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxiamino de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilamino alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo dialquilaminosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo arilo de 6 a 10 átomos de

000249

carbono].

15. Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida, trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida, trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida, trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida, trans-4-[3-(2-hidroxietil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida, [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acetato de etilo, ácido [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)-fenil]acético, [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}-oxi)fenil]acetato de isopropilo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

16. Trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]-fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida, trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}-fenil)ciclohexancarboxamida, carbamato de 3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-ciclohexil}oxi)bencilmetilo, carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-ciclohexil}oxi)fenil]etilo, carbamato de 2-[3-({trans-4-

000250

[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin]il}metil}fenil)-
carbamoil]-ciclohexil}amino)-fenil]etilmetilo, carbamato de
2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]metil}fenil)-carbamoil]ciclohexil}-

5 amino)fenil]etildimetilo, trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-
oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-
1-il]metil}fenil)-ciclohexancarboxamida, trans-4-[(2-
cianopiridin-4-il)oxil-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-
metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexancarboxamida, o una
10 sal farmacológicamente aceptable del mismo.

17. Trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-
metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-
ciclohexancarboxamida o una sal farmacológicamente aceptable
del mismo.

15 18. Trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxil-N-metil-N-
(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-
ciclohexancarboxamida o una sal farmacológicamente aceptable
del mismo.

19. Trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-
20 oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-
1-il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida o una sal
farmacológicamente aceptable del mismo.

20. Trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]-
fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-
25 il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida o una sal
farmacológicamente aceptable del mismo.

21. Trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]-
fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]metil}fenil)ciclohexancarboxamida o una sal
farmacológicamente aceptable del mismo.

000251

22. Carbamato de 3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}oxi)bencilmetilo o una sal farmacológicamente
aceptable del mismo.

5 23. Carbamato de 2-[3-({trans-4-(metil(3-metil-4-
{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}-oxi)fenil]etilo o una sal farmacológicamente
aceptable del mismo.

10 24. Carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}-amino)fenil]etilmetilo o una sal
farmacológicamente aceptable del mismo.

15 25. Carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-
{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]-
ciclohexil}-amino)fenil]etildimetilo o una sal
farmacológicamente aceptable del mismo.

20 26. Un medicamento caracterizado porque comprende
el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo
de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25,
como un ingrediente activo.

27. El medicamento de conformidad con la
reivindicación 26, para usarse en la prevención o tratamiento
de una enfermedad asociada con GPR38.

25 28. Un agente terapéutico o profiláctico para un
trastorno gastrointestinal asociada con hipomotilidad,
caracterizado porque comprende el compuesto o sal
farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, como un
ingrediente activo.

29. Un agente terapéutico o profiláctico para

000252

síndrome de intestino irritable con constipación, gastroparesis diabética, o constipación, caracterizado porque comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, como un ingrediente activo.

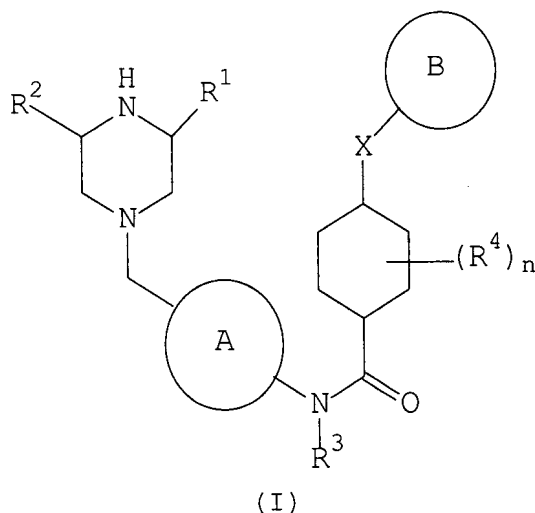
30. Un agente terapéutico o profiláctico para enfermedad del reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable, gastroparesis diabética, constipación, disfunción de intestino inducida por opioides, íleo paralítico, o parálisis gastrointestinal post-quirúrgica caracterizado porque comprende el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, como un ingrediente activo.

31. El uso del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, para la elaboración de un agente profiláctico o terapéutico para un trastorno gastrointestinal asociado con hipomotilidad.

32. Un método para prevenir o tratar un trastorno gastrointestinal asociado con hipomotilidad caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del medicamento de conformidad con la reivindicación 26.

RESUMEN DE LA INVENCION

Para encontrar un agente terapéutico y/o profiláctico para trastornos gastrointestinales y similares, el agente que tiene excelente actividad y alta seguridad. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. En la fórmula, A representa un grupo fenileno opcionalmente sustituido; B representa un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido; R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R^3 representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi (de 1 a 3 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno; n representa un número entero de 1 a 4; y X representa metileno, -O-, -NH-, -N(alquil de 1 a 3 átomos de carbono)-, -C=O-, -S-, -SO-, -SO₂- o un enlace sencillo.



000254

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTE (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(SELLO)

(SELLO DEL CÓDIGO DE BARRAS)

PCT

(43) Fecha de Publicación Internacional:
2012 4 5 (05.04.2012)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/043445 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional:

C07D 213/64 (2006.01) A61P 1/10 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01) A61P 1/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01) C07D 241/04 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01) C07D 295/12 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)

(21) Solicitud Internacional Número: PCT/JP2011/071830

(22) Fecha de Presentación Internacional: 2011 9 26.09.2011

(25) Idioma de Presentación: Japonés

(26) Idioma de Publicación: Japonés

(30) Datos de Prioridad:

2010-215403 2010 9 27 (27.09.2010) JP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EU):

(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 1038426 5 1

Tokio (JP).

(72) Inventores:

(75)

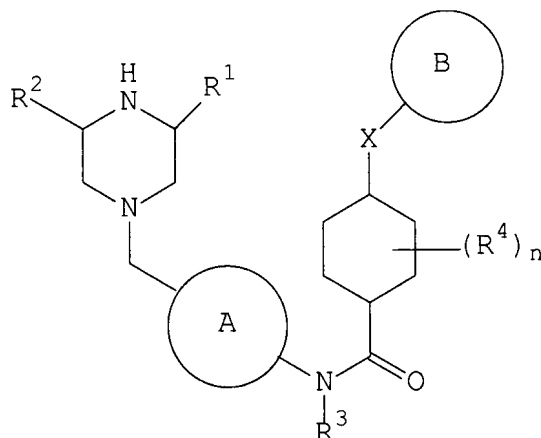
(TODA, Narihiro), (TAKANO, Rieko), (SHIDA, Takeshi), (KATAGIRI, Takahiro), (IWAMOTO, Mitsuhiro), (ASHIDA, Shinji), (YAMAZAKI, Mami).

(74) Agente: (ISHIBASHI Koki et al.); 1400005 2 5 8 Tokio (JP)

(81) Estados designados (a menos que se indique de otra manera para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para cada clase de protección nacional disponible): patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Título: COMPUESTO DERIVADO DE CICLOHEXANO



(I)

(57) Resumen de la invención: El propósito de la presente invención es encontrar un agente terapéutico y/o profiláctico para trastornos gastrointestinales y similares, el agente tiene excelente actividad y una alta seguridad. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. En la fórmula general (I): A representa un grupo fenileno opcionalmente sustituido; B representa un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido; R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R³ representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi (de 1 a 3 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno; n es un número entero de 1 a 4; y X representa metileno, -O-, -NH-, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-, -C=O-, -S-, -SO-, -SO₂- o un enlace sencillo.

000255

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@ciarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
Daiichi Sankyo Company, Limited

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Japan

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426 Japan

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor
de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA
CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja,
y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en
su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante
cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del
orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales
de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes
asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

name:

title:

legal representative(s) of

Daiichi Sankyo Company, Limited

an organization existing under the laws of
Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

3-5-1, Nihonbashi Honcho

Chuo-ku, Tokyo

103-8426 Japan

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Tokyo, Japan

on this 31 day of March of 2008

Firma / signature:

Name:

UNE, Tsutomu

Title: Member of the Board and
Senior Executive Officer

SNKYO-1-30724 (FP-0623)

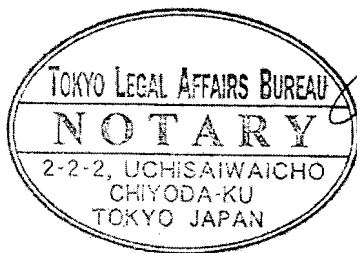
000256

NOTARIAL CERTIFICATE

Registration No. 575

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Tsutomu UNE, Member of the Board and Senior Executive Officer
of Daiichi Sankyo Company, Limited,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAR 31 2008



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY

000957

平成 20 年 登簿第

575 号

認

証

嘱託人第一三共株式会社取締役常務執行役員采孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成 20 年 3 月 31 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町 2 丁目 2 番 2 号

東京法務局所属

公証人
Notary

満田忠房

TADAHIKO MITSUDA



証

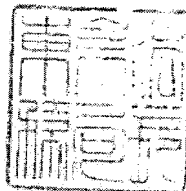
明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成 20 年 3 月 31 日

東京法務局長

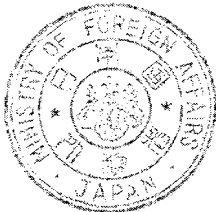
五十嵐義治



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY
Certified
5. at Tokyo
6. MAR 31 2008
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 08-Nº 001770
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazuyoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

000258

P.1089

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 319/2008-.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER OTORGADO
POR **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y
EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON Y EN ACTUAL
CUMPLIMIENTO DE SU OBJETO SOCIAL, CON DOMICILIO EN 3-5-1
NIHONBASHI, HONCHO CHUO KU, TOKIO, 103-8426 JAPON, A LAS
DOCTORAS **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN** Y **CLAUDIA LUCIA CARO
RAMIREZ-**

OTORGADO Y FIRMADO, EN TOKIO, JPAON EL 31 DE MARZO DE 2008.

FIRMADO: UNE TSUTOMU, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA

REGISTRO NO. 575

CERTIFICADO NOTARIAL

Por medio del presente certifico que la firma colocada en el presente documento
es la firma genuina y auténtica del señor **TSUTOMU UNE**, Miembro de la Junta
Directiva y Director Ejecutivo de **Daiichi Sankyo Company Limited**, una sociedad
constituida y organizada bajo las leyes de Japón, quien demostró su idoneidad
para ejecutar el anterior poder a nombre de dicha sociedad.

Fecha: 31 de marzo de 2008.

FIRMADO: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

ADJUNTO DE LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

2-2-2, Uchisaiwaicho chiyoda-ku Tokio, Japón.

HAY SELLO DEL NOTARIO

Handwritten signature



000759

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: TADAHIKO MITSUDA
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO DE LA OFICINA DE
ASUNTOS LEGALES DE TOKIO
4. LLEVA EL SELLO DE: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

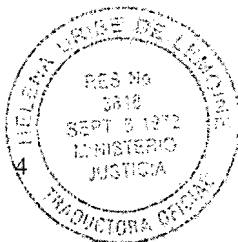
CERTIFICADO

5. EN: TOKIO
6. EL: 31 DE MARZO DE 2008
7. POR: MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
8. BAJO EL NO.: 001770
9. SELLO: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON
10. FIRMADO: KAZUTOYO OYABE,
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



2008 ABR 22 A 9:28
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
TOKIO
JAPON
961944
Kazutoyo Oyabe
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JAPON
TOKIO

CAVELIER

374

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 – COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) Narihiro, TODA

(2) Rieko, TAKANO

(3) Takeshi, SHIDA

(4) Takahiro, KATAGIRI

(5) Mitsuhiro, IWAMOTO

(6) Shinji, ASHIDA

(7) Mami, YAMAZAKI

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Japón

domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,

Tokyo 1038426,

Japón

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) Narihiro, TODA

(2) Rieko, TAKANO

(3) Takeshi, SHIDA

(4) Takahiro, KATAGIRI

(5) Mitsuhiro, IWAMOTO

(6) Shinji, ASHIDA

(7) Mami, YAMAZAKI

of

(1) - (7) c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku

140-8710, Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

CYCLOHEXANE DERIVATIVE COMPOUND

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,

Tokyo 1038426,

Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 19th day of March 2013
en/in Tokyo, Japan

por/by Narihiro, TODA

Firma/Signature

Narihiro Toda

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11th day of January 2013
en/in Tokyo, Japan

por/by Rieko, TAKANO

Firma/Signature

Rieko Takano

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11th day of January 2013
en/in Tokyo, Japan

por/by Takeshi, SHIDA

Firma/Signature

Takeshi Shida

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11th day of January 2013
en/in Tokyo, Japan

por/by Takahiro, KATAGIRI

Firma/Signature

Takahiro Katagiri

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th day of January 2013
en/in Tokyo, Japan

por/by Mitsuhiro, IWAMOTO

Firma/Signature

Mitsuhiro IWAMOTO

Dado y firmado hoy/Given and signed this 10th day of January 2013
en/in Tokyo, Japan

por/by Shinji, ASHIDA

Firma/Signature

Shinji Ashida

Dado y firmado hoy/Given and signed this 16th day of January 2013
en/in Tokyo, Japan

por/by Mami, YAMAZAKI

Firma/Signature Mami Yamazaki

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0023039
		Bogotá D.C., Marzo 07 de 2013 - 16:37:48

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	544911010	07/03/2013	72.935.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			===== \$500.000.00 =====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-101069- -00000-0000

Fecha: 2013-04-19 15:12:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 265

000264

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 7 de 2013 - 16:38:02

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0035362

Bogotá D.C., Abril 16 de 2013 - 10:23:00

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	23096	07/03/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23157	07/03/2013		530.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
22 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	660.000.00
			\$660.000.00

SON: **SEISCIENTOS SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-101069-00000-0000
Fecha: 2013-04-19 15:12:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 265

000265

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 16 de 2013 - 10:23:02

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PI02-F08 (2009-11-18)



No. 13-101069- -00000-0000

Fecha: 2013-04-19 15:12:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 265