



Organización CSA Ltda



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-7305

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE BENCILPIPERAZINA Y SU USO MEDICO

CLASIFICACION INTERNACIONAL : A61K31/496 // A61P1/68

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 ONN. Inglaterra

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 25 de Enero de 2007

P2008/000012

(SS)

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007305-00000-0000

Fecha: 2008-01-25 16:01:44
Tra. 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASE NACIONAL
Folios: 168

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000012

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____
E-mail: _____

Fax: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/007390

Fecha Julio 24, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/012479

Fecha Febrero 1, 2007

6

Título (54) DERIVADOS DE BENCILPIPERAZINA Y SU USO MEDICO

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/10, A61P1/08, A61K 31/496

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

Julio 26, 2005

June 9, 2006

(31) Número de Solicitud

0515381.2

0611469.8

9

Comprobante de pago No. 08 - 5.433

Fecha

Enero 21, 2008

0

ANEXOS

☒ x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒ x

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. **06-018321**

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒ x

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒ x

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒ x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES**PCT/EP2006/007390****CHRISTOPHER NORBERT JOHNSON**

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

DAVID TIMOTHY MACPHERSON

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

STEVEN JAMES STANWAY

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

GEOFFREY STEMPE

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

MERVYN THOMPSON

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

SUSAN MARIE WESTAWAY

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007305- -00000-0000

Fecha: 2008-01-25 16:01:44
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION:
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 168

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,433
FECHA : ENERO 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3966098	21/01/2008	8,766,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 O.

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

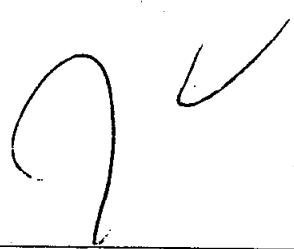
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.


JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **14 August 2003**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G229474**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Garbrah**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 February 2007 (01.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/012479 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 401/10 (2006.01)

Essex CM19 5AW (GB). **WESTAWAY, Susan, Marie** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/007390

(74) Agent: **FILLER, Wendy, Anne**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date: 24 July 2006 (24.07.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0515381.2

26 July 2005 (26.07.2005)

GB

0611469.8

9 June 2006 (09.06.2006)

GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **JOHNSON, Christopher, Norbert** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **MACPHERSON, David, Timothy** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **STANWAY, Steven, James** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **STEMP, Geoffrey** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **THOMPSON, Mervyn** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow,

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

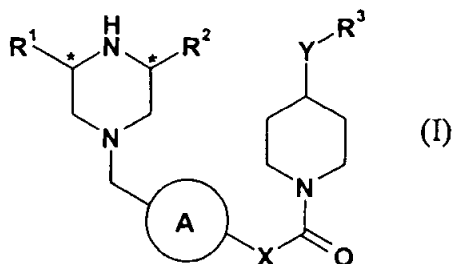
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOUNDS



(57) Abstract: The present invention relates to novel benzylpiperazine derivatives such as compounds of formula (I), which have activity as agonists of the GPR38 receptor and the use of such compounds or pharmaceutical compositions thereof in the treatment of gastrointestinal disorders.

WO 2007/012479 A2

COMPOUNDS

The present invention relates to novel benzylpiperazine derivatives having pharmacological activity, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment of various disorders.

GPR38 is a 7-transmembrane, G-protein coupled receptor, with high affinity for the peptide motilin [Feighner et al., *Science* 1999, 284, 2184], suggesting that endogenous motilin exerts all or most of its activity via this receptor.

10

Motilin is a 22 amino acid peptide found in large amounts within endocrine-like cells of the gastrointestinal tract, and especially in the duodenum-jejunum areas. During fasting, the peptide is known to be associated with the onset of Phase III migrating complex activity within the stomach [Boivin et al., *Dig. Dis. Sci.* 1992, 37, 1562], suggesting a role in the mechanisms of prokinetic activity. Motilin is also released from the gut during feeding, sham feeding, gastric distension or by oral or intravenous nutrient application [Christofides et al., *Gut* 1979, 20, 102; Bormans et al., *Scand. J. Gastroenterol.* 1987, 22, 781], suggesting additional roles for this peptide in the modulation of motility patterns during feeding.

20

In animals or in man, motilin has long been known to increase gastrointestinal motility, and promote gastric emptying and intestinal propulsion in an anal direction, during both fasting and fed conditions. This activity is thought to be primarily due to a facilitation of at least the cholinergic excitatory function of the gut [Van Assche et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 267], perhaps also involving the activation of the vagus nerve [Mathis & Malbert, *Am. J. Physiol.* 1998, 274, G80]. In addition, higher concentrations of motilin directly evoke a small contraction of the muscle [Van Assche et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 267].

The antibiotic erythromycin was shown to mimic the gastrointestinal activity of motilin, in addition to its previously-described antibiotic properties [see Peeters, in *Problems of the Gastrointestinal Tract in Anaesthesia* Ed., Herbert MK et al. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999, pp 39-51]. More recently, erythromycin has been shown to activate the GPR38 receptor, confirming its ability to mimic the function of motilin [Carreras et al., *Analyt. Biochem.* 2002, 300, 146]. In addition, the availability of this non-peptide motilin receptor agonist has allowed at least some

35

clinical studies to be undertaken in order to examine the clinical potential of motilin receptor agonists. These studies have consistently demonstrated an ability to increase gastric emptying in various conditions associated with gastroparesis, such as functional dyspepsia and diabetic gastroparesis. Further, erythromycin has been shown to increase lower esophageal sphincter pressure in man, which together with the increase in gastric emptying, suggests a role in the treatment of gastroesophageal reflux disorders (GERD). Finally, erythromycin has been used to promote intestinal propulsive activity, finding clinical utility in the treatment of pseudo-obstruction and in conditions with impaired colonic motility [Peeters, in *Problems of the Gastrointestinal Tract in Anaesthesia* Ed., Herbert MK et al. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999, pp 39-51].

Consequently it is expected that agonists at the GPR38 receptor will mimic the activity of motilin and find clinical utility in the treatment of gastrointestinal disorders associated with hypomotility, especially the functional bowel disorders such as GERD, functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS). The compounds will also be useful for the treatment of other GI conditions where the cause is known and in which GI motility is reduced. Such conditions include constipation, caused by various diseases such as those associated with neuropathy, and/ or by the administration of other drugs, intestinal pseudo-obstruction, paralytic ileus following surgery or some other manipulation, gastric stasis or hypomotility caused by various diseases such as diabetes and/ or by the administration of other drugs. Interestingly, the ability of motilin or erythromycin to activate the vagus nerve, the association of this nerve with changes in feeding behaviour [e.g. Furness et al., *Auton. Neurosci.* 2001, 92, 28] and the chromosomal location of GPR38 [based on Ensembl: 13q21.1 (58.46 - 59.46 Mb)] within the markers (D13S257- 13q14.11 to D13S258 at 13q21.33) of a locus associated with obesity [Feitosa et al, *Am. J. Hum. Genet.* 2002, 70, 72] also suggests that agonists active at the GPR38 receptor will, in addition to promoting gastrointestinal motility, facilitate eating behaviours in at least those patients in which some degree of appetite suppression or cachexia is present. Such activity indicates that agonists at this receptor will find clinical utility in the treatment of symptoms associated with – for example – the treatment of cancer or by the presence of the cancer itself.

In addition to the ability of motilin receptor agonists to promote gastrointestinal motility, the association of motilin gene polymorphism with Crohn's disease [Annese

et al., *Dig. Dis. Sci.* 1998, 43, 715-710] and the changes in motilin receptor density during colitis [Depoortere et al., *Neurogastroenterol. Motil.* 2001, 13, 55] suggests a utility for agonists at the motilin receptor for the treatment of inflammatory bowel conditions in general.

5

Finally, GPR38 is also found in regions outside the gastrointestinal tract. These areas include the pituitary, adipose tissue, urinary bladder and certain areas of the brain. The former suggests clinical utility in the promotion of pituitary function, such as the release of growth hormone secretagogues, the presence within adipose tissue again suggests a role in the control of body weight, and the presence within the urinary bladder suggests a role for agonists at this receptor in the treatment of incontinence. The presence of GPR38 within the brain supports the gastrointestinal and feeding utilities already mentioned, but in addition, suggests an involvement of the receptor in a greater spectrum of vagal-hypothalamic functions.

15

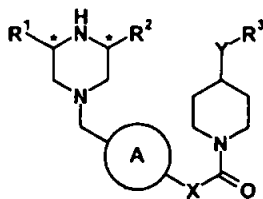
WO9410185, EP838469, WO9823629, DE19805822, and US6165985 claim erythromycin derivatives targeting GPR38 for use in disorders relating to gastrointestinal motility. WO9921846, WO0185694, WO0168620, WO0168621, and WO0168622 disclose a series of small molecule antagonists of the GPR38 receptor. JP07138284 and EP807639 disclose peptide agonists. JP09249620, WO02092592, WO05027637, US2005065156 and Li et al., (2004, *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(7) p1704-1708) disclose series of small molecule agonists.

20

A structurally novel class of compounds has now been found which provides partial or full agonists of the GPR38 receptor.

25

The present invention therefore provides compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof:



30

(I)

wherein:

A is phenyl or a 6-membered heteroaryl ring, optionally substituted with halogen, C₍₁₋₄₎alkyl or C₍₁₋₄₎alkoxy;

R¹ and R² are independently H or C₍₁₋₄₎ alkyl;

R³ is optionally substituted phenyl or optionally substituted 5 or 6 membered heteroaryl;

X is (CR⁴R⁵)_n;

n is 1 or 2;

Y is NH, O or CH₂;

R⁴ and R⁵ are independently selected from hydrogen and C₍₁₋₄₎ alkyl.

10

When R³ is substituted, it may have 1, 2 or 3 substituents, each independently selected from halogen, C₍₁₋₄₎alkyl, C₍₁₋₄₎alkoxy, C₍₃₋₇₎cycloalkyl, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, nitro, cyano, phenyl, NH₂, NHR⁸, NR⁸R⁹, NHCOR⁸, NHSO₂R⁸, C(O)CF₃, C(O)C₍₁₋₄₎alkyl, C(O)C₍₃₋₇₎cycloalkyl, C(O)OC₍₁₋₄₎alkyl, C(O)OC₍₃₋₇₎cycloalkyl, OC(O)C₍₁₋₄₎alkyl, OC(O)C₍₃₋₇₎cycloalkyl, CONH₂, CONHR⁸, CONR⁸R⁹, SOR⁹, SO₂R⁹, OSO₂R⁹, OSO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NHR⁸, SO₂NR⁸R⁹, where R⁸ and R⁹ may be the same or different and represent C₍₁₋₄₎ alkyl, phenyl optionally substituted with halogen or 5 or 6 membered heteroaryl optionally substituted with halogen.

15

20 The term "alkyl" as a group or part of a group e.g. alkoxy or hydroxyalkyl refers to a straight or branched alkyl group in all isomeric forms. The term "C₍₁₋₄₎ alkyl" refers to an alkyl group, as defined above, containing at least 1, and at most 4 carbon atoms. Examples of such alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, or *tert*-butyl. Examples of such alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, *iso*-propoxy, butoxy, *iso*-butoxy, *sec*-butoxy and *tert*-butoxy.

25

As used herein, the term "halogen" refers to fluorine (F), chlorine (Cl), bromine (Br), or iodine (I) and the term "halo" refers to the halogen: fluoro (-F), chloro (-Cl), bromo(-Br) and iodo(-I).

30

The term "heteroaryl" represents a 5 or 6 membered unsaturated ring which comprises one or more heteroatoms. When the term heteroaryl represents a 5 membered group it contains a heteroatom selected from O, N or S and may optionally contain a further 1 to 3 nitrogen atoms. When heteroaryl represents a 6 membered group it contains from 1 to 3 nitrogen atoms. Examples of such 5 or 6 membered heteroaryl rings include pyrrolyl, triazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl,

35

12

imidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, furazanyl, furanyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl and triazinyl.

In one embodiment of the invention,

- 5 A is phenyl or pyridyl;
R¹ is hydrogen or methyl;
R² is hydrogen or methyl;
R³ is optionally substituted phenyl;
Y is NH or O;
10 X is (CR⁴R⁵)_n;
n is 1 or 2; and
R⁴ and R⁵ are independently hydrogen or methyl.

In another embodiment of the invention,

- 15 A is phenyl;
R¹ is hydrogen or methyl;
R² is hydrogen or methyl
R³ is optionally substituted phenyl:
Y is NH or O: and
20 X is (CR⁴R⁵)_n ;
n is 1 or 2; and
R⁴ and R⁵ are both hydrogen.

- When R³ is substituted phenyl it may be substituted by one to two substituents
25 selected from fluoro, cyano, trifluoromethyl and methoxy.

In a further embodiment of the invention (piperazinyl)methylene substituent and X are para- to each other across ring A.

- 30 In certain of the compounds of formula (I), dependent upon the nature of the substituent there are chiral carbon atoms, such as the carbon atom marked with an "*", and therefore compounds of formula (I) may exist as stereoisomers. The invention extends to all optical isomers such as stereoisomeric forms of the compounds of formula (I) including enantiomers, diastereoisomers and mixtures
35 thereof, such as racemates. The different stereoisomeric forms may be separated or resolved one from the other by conventional methods or any given isomer may be

obtained by conventional stereoselective or asymmetric syntheses. Preferred compounds of formula (I) wherein R¹ and R² are both methyl are those wherein the piperazine C* carbons have the *cis* configuration.

- 5 Certain of the compounds herein can exist in various tautomeric forms and it is to be understood that the invention encompasses all such tautomeric forms.

Suitable compounds of the invention are:

- 1-[(4-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-*N*-(4-fluorophenyl)-4-
10 piperidinamine (E1)
N-(3-fluorophenyl)-1-[(4-[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-4-
piperidinamine (E2)
N-(4-fluorophenyl)-1-[(4-[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)-phenyl]acetyl]-4-
piperidinamine (E3)
15 3-({1-[(4-[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl}-4-
piperidiny)amino)benzonitrile (E4)
4-({1-[(4-[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl}-4-
piperidiny)amino)benzonitrile (E5)
N-(3,4-difluorophenyl)-1-[(4-[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)-phenyl]acetyl]-4-
20 piperidinamine (E6)
N-[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]-1-[(4-[(3*S*)-3-methyl-1-
piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-4-piperidinamine (E7)
(3*S*)-1-[(4-(2-{4-[(4-fluorophenyl)oxy]-1-piperidiny)-2-oxoethyl)phenyl]methyl)-3-
methylpiperazine (E8)
25 (3*S*)-1-[(4-(2-{4-[(3-fluorophenyl)oxy]-1-piperidiny)-2-oxoethyl)phenyl]methyl)-3-
methylpiperazine (E9)
1-[(4-[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-*N*-[3-
(trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidinamine (E10)
1-[(4-[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-*N*-[4-
30 (trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidinamine (E11)
N-(3-fluorophenyl)-1-[(4-(1-piperazinylmethyl)phenyl]acetyl]-4-piperidinamine (E12)
N-(3-fluorophenyl)-1-[(4-[(3*R*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-4-
piperidinamine (E13)
N-(3,4-difluorophenyl)-1-[(4-[(3*R*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-4-
35 piperidinamine (E14)

14

- (3R)-1-[[4-(2-{4-[(4-fluorophenyl)oxy]-1-piperidinyl}-2-oxoethyl)phenyl)methyl]-3-methylpiperazine (E15)
- (3R)-1-[[4-(2-{4-[(3-fluorophenyl)oxy]-1-piperidinyl}-2-oxoethyl)phenyl)methyl]-3-methylpiperazine (E16)
- 5 4-({1-[(4-{[(3R)-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)acetyl]-4-piperidinyl}oxy)benzonitrile (E17)
- 4-({1-[(4-{[(3R)-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)acetyl]-4-piperidinyl}amino)benzonitrile (E18)
- 3-({1-[(4-{[(3R)-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)acetyl]-4-piperidinyl}amino)benzonitrile (E19)
- 10 1-[(4-{[(3R)-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)acetyl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidinamine (E20)
- N-(3-fluorophenyl)-1-[(3-(methyloxy)-4-{[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)acetyl]-4-piperidinamine (E21)
- 15 2-fluoro-5-({1-[(4-{[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)acetyl]-4-piperidinyl}amino)benzonitrile (E22)
- 1-[3-(4-{[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)propanoyl]-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E23)
- 1-[3-(4-{[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)propanoyl]-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E24)
- 20 N-(4-fluorophenyl)-1-[3-(4-{[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)propanoyl]-4-piperidinamine (E25)
- N-(3-fluorophenyl)-1-[3-(4-{[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)propanoyl]-4-piperidinamine (E26)
- 25 1-[2-(4-{[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)propanoyl]-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine
- 1-[2-(4-{[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)propanoyl]-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E28)
- 1-[2-(4-{[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)-2-methylpropanoyl]-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E29)
- 30 1-[2-(4-{[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)-2-methylpropanoyl]-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E30)
- (3R,5S)-1-[[4-(2-{4-[(4-fluorophenyl)oxy]-1-piperidinyl}-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)phenyl)methyl]-3,5-dimethylpiperazine (E31)
- 35 N-(3-fluorophenyl)-1-[3-(5-{[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]-2-pyridinyl)propanoyl]-4-piperidinamine (E32)

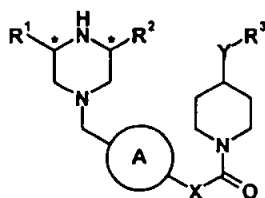
15

- 1-[(3-Chloro-4-[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-*N*-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E33)
N-(2-fluorophenyl)-1-[(4-[(3*R*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-4-piperidinamine
 5 *N*-(3-fluorophenyl)-1-[(5-[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)-2-pyridinyl]acetyl]-4-piperidinamine
 2-[(1-[(4-[(3*R*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl)-4-piperidinyl]amino)benzonitrile
 2-fluoro-4-[(1-[(4-[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl)-4-piperidinyl]amino)benzonitrile hydrochloride
 10

- The compounds of formula (I) can form acid addition salts thereof. It will be appreciated that for use in medicine the salts of the compounds of formula (I) should be pharmaceutically acceptable. Suitable pharmaceutically acceptable salts will be apparent to those skilled in the art and include those described in J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, such as acid addition salts formed with inorganic acids e.g. hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric or phosphoric acid; and organic acids e.g. succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, tartaric, benzoic, p-toluenesulfonic, methanesulfonic or naphthalenesulfonic acid. Certain of the compounds of formula (I) may form acid addition salts with one or more equivalents of the acid. The present invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms.
- 15
20

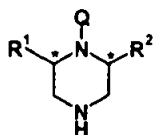
- The compounds of formula (I) may be prepared in crystalline or non-crystalline form, and, if crystalline, may optionally be hydrated or solvated. This invention includes within its scope stoichiometric hydrates or solvates as well as compounds containing variable amounts of water and/or solvent.
- 25

- In a further aspect, this invention provides processes for the preparation of a compound of formula (I)
- 30



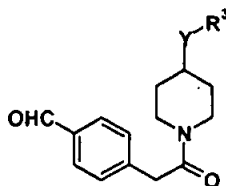
(I)

wherein A is phenyl and X is CH₂ or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which process comprises reacting of a compound of formula (II)



(II)

- 5 wherein R¹ and R² are as defined in formula (I) and Q is hydrogen or a suitable nitrogen protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ), with a compound of formula (III)



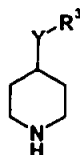
(III)

- 10 wherein Y and R³ are as defined in formula (I), using reaction conditions suitable for a reductive alkylation, for example in the presence of a reducing agent such as sodium tri(acetoxyl)borohydride in a suitable solvent such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane.

- 15 And thereafter optionally carrying out one or more of the following reactions:

1. Converting one compound of formula (I) into another compound of formula (I);
 2. Removing any protecting group;
 3. Forming a suitable pharmaceutical acceptable salt or solvate of the
- 20 compound so formed.

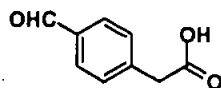
Compounds of formula (III) may be prepared by reacting a compound of formula (IV)



(IV)

25 wherein R³ and Y are as defined in formula (I), with a compound of formula (V)

17



(V)

in the presence of a suitable coupling reagent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), in a suitable
5 solvent such as dichloromethane, dimethylformamide or mixtures thereof.

Alternatively, a compound of formula (III) may be prepared by reacting a compound of formula (IV) with an activated derivative of a compound of formula (V), such as an acid chloride, using general methods described in J. March, *Advanced Organic*
10 *Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418.

Compounds of formula (IV), where Y = NH, may be prepared by a reductive alkylation reaction which involves reacting a suitable aniline derivative with a suitably protected piperidin-4-one, such as 1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-one, in the
15 presence of a reducing agent such as sodium tri(acetoxy)borohydride, in a solvent such as dichloroethane, followed by removal of the nitrogen protecting group by conventional techniques as described below.

Compounds of formula (IV), where Y = NH, may also be prepared by an arylation reaction which involves reacting a suitable aryl halide with a suitably protected 4-aminopiperidine such as (1-*tert*-butoxycarbonyl)-4-aminopiperidine, in the presence
20 of a suitable catalyst system such as palladium (II) acetate/BINAP, in a solvent such as 1,4-dioxane, followed by removal of the nitrogen protecting group by conventional techniques as described below.

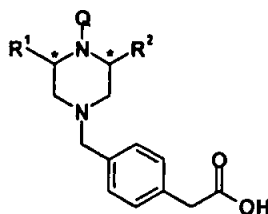
25 Compounds of formula (IV), where Y = O, may be prepared by an alkylation reaction which involves reacting a suitable phenol derivative with a suitably protected 4-hydroxypiperidine, such as 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-hydroxypiperidine, in the presence of triphenylphosphine and diisopropylazodicarboxylate, in a solvent such
30 as tetrahydrofuran, followed by removal of the nitrogen protecting group by conventional techniques as described below.

Compounds of formula (V) are known or can be prepared using conventional methods. For example, for 4-formylphenylacetic acid, treatment of 4-bromomethylphenylacetic acid with hexamethylenetetramine using methods similar
35

18

to those described in J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p.1194.

The present invention provides a further process for the preparation of a compound
5 of formula (I) wherein A is phenyl and X is CH₂ or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which process comprises reacting a compound of formula (VI)



(VI)

wherein R¹ and R² are as defined in formula (I) and Q is hydrogen or a suitable
10 nitrogen protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ), with a compound of formula (IV) in the presence of a suitable coupling reagent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), in a suitable solvent such as dichloromethane, dimethylformamide or mixtures thereof.

15

And thereafter optionally carrying out one or more of the following reactions:

1. Converting one compound of formula (I) into another compound of formula (I);
2. Removing any protecting group;
- 20 3. Forming a suitable pharmaceutical acceptable salt or solvate of the compound so formed.

Alternatively, a compound of formula (I) wherein A is phenyl and X is CH₂ or a
pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, may be prepared by a process
25 which comprises reacting an activated derivative of a compound of formula (VI), such as an acid chloride, with a compound of formula (IV) using general methods described in J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418

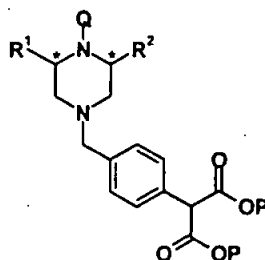
30 And thereafter optionally carrying out one or more of the following reactions:

1. Converting one compound of formula (I) into another compound of formula (I);

19

2. Removing any protecting group;
3. Forming a suitable pharmaceutical acceptable salt or solvate of the compound so formed.

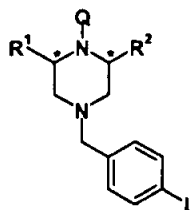
- 5 Compounds of formula (VI) may be prepared by conventional hydrolysis and decarboxylation of a compound of formula (VII)



(VII)

- 10 wherein R¹ and R² are as defined in formula (I), Q is hydrogen or a suitable nitrogen protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ) and P is a suitable alkyl group such as methyl or ethyl, using aqueous sodium hydroxide in a suitable solvent such as 1,4-dioxane followed by acidification and decarboxylation by heating in a suitable solvent such as toluene.

- 15 Compounds of formula (VII) may be prepared by reaction of a compound of formula (VIII)

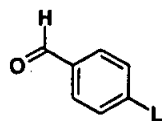


(VIII)

- 20 wherein R¹ and R² are as defined in formula (I), L is a suitable leaving group such as a halogen, for example bromine, and Q is hydrogen or a suitable nitrogen protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ), with a suitable dialkyl malonate such as diethyl malonate under palladium catalysis in a suitable solvent such as 1,4-dioxane at reflux using a method similar to that described in S.L. Buchwald *et al*, J. Am. Chem. Soc., 2000, vol 122, p1360-1370

25

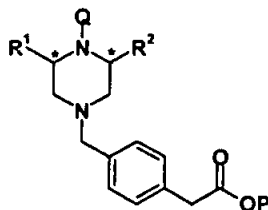
Compounds of formula (VIII) may be prepared by reaction of a compound of formula (IX)



(IX)

wherein L is halogen, with a compound of formula (II), using reaction conditions
 5 suitable for a reductive amination, for example in the presence of a reducing agent
 such as sodium tri(acetoxy)borohydride in a suitable solvent such as
 dichloromethane or 1,2-dichloroethane.

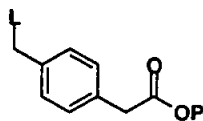
Compounds of formula (VI) may also be prepared by conventional hydrolysis of a
 10 compound of formula (X)



(X)

wherein R¹ and R² are as defined in formula (I), Q is hydrogen or a suitable nitrogen
 protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ),
 15 and P is a suitable alkyl group such as methyl, using a suitable base such as
 aqueous sodium hydroxide in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or 1,4-
 dioxane.

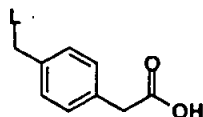
Compounds of formula (X) may be prepared by reacting a compound of formula (II)
 20 with a compound of formula (XI),



(XI)

wherein P is a suitable alkyl group such as methyl and L is a suitable leaving group
 such as a halogen, for example bromine, in the presence of a suitable base such as
 25 diisopropylethylamine in a suitable solvent such as dimethylformamide.

Compounds of formula (XI) wherein P is methyl may be prepared by reaction of a
 compound of formula (XII),

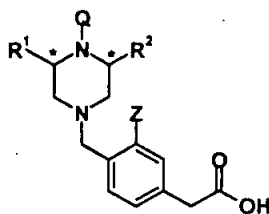


(XII)

wherein L is a halogen such as bromine, with methanol in the presence of trimethylsilyl chloride. Compounds of formula (XII) are commercially available.

5

The present invention provides a process for the preparation of a compound of formula (I) wherein A is substituted phenyl and X is CH_2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which process comprises reacting a compound of formula (XIII),



(XIII)

10

wherein R^1 and R^2 are as defined in formula (I), Z is $\text{C}_{(1-4)}$ alkoxy and Q is hydrogen or a suitable nitrogen protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ) with a compound of formula (IV) in the presence of a suitable coupling reagent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) or N-dicyclohexyl carbodiimide (DCC), in a suitable solvent such as dichloromethane, dimethylformamide or mixtures thereof.

15

And thereafter optionally carrying out one or more of the following reactions:

20

1. Converting one compound of formula (I) into another compound of formula (I);
2. Removing any protecting group;
3. Forming a suitable pharmaceutical acceptable salt or solvate of the compound so formed.

25

Alternatively, a compound of formula (I) wherein A is substituted phenyl and X is CH_2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, may be prepared by a process which comprises reacting an activated derivative of a compound of formula (XIII), such as an acid chloride, with a compound of formula (IV) using general

methods described in J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418.

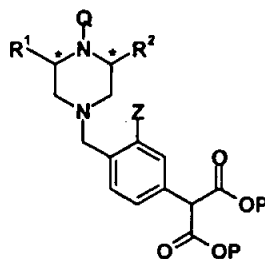
And thereafter optionally carrying out one or more of the following reactions:

5

1. Converting one compound of formula (I) into another compound of formula (I);
2. Removing any protecting group;
3. Forming a suitable pharmaceutical acceptable salt or solvate of the compound so formed.

10

Compounds of formula (XIII) may be prepared by conventional hydrolysis and decarboxylation of a compound of formula (XIV)

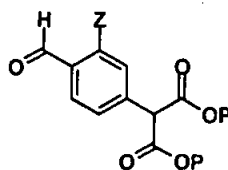


(XIV)

- 15 wherein R^1 and R^2 are as defined in formula (I), Q is hydrogen or a suitable nitrogen protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ), Z is $C_{(1-4)}$ alkoxy and P is a suitable alkyl group such as methyl or ethyl, using aqueous sodium hydroxide followed by acidification and decarboxylation by heating in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxane.

20

Compounds of formula (XIV) may be prepared by reaction of a compound of formula (XV),

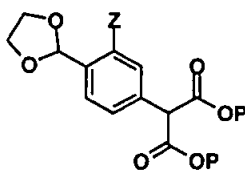


(XV)

- 25 wherein Z is $C_{(1-4)}$ alkoxy and P is a suitable alkyl group such as methyl or ethyl, with a compound of formula (II) using reaction conditions suitable for a reductive amination, for example in the presence of a reducing agent such as sodium

tri(acetoxy)borohydride in a suitable solvent such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane.

- Compounds of formula (XV) may be prepared by conventional hydrolysis of a
5 compound of formula (XVI),

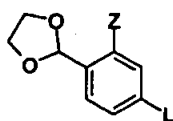


(XVI)

wherein Z is C₍₁₋₄₎alkoxy and P is alkyl such as ethyl, using a suitable aqueous acid, such as dilute hydrochloric acid, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran.

10

Compounds of formula (XVI) may be prepared by reacting a compound of formula (XVII)

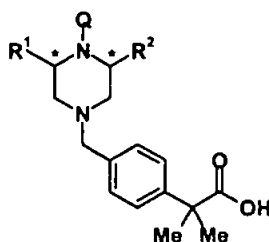


(XVII)

- 15 wherein L is halogen such as bromine and Z is C₍₁₋₄₎alkoxy, with a suitable dialkyl malonate such as diethyl malonate under palladium catalysis in a suitable solvent such as 1,4-dioxane at reflux using a method similar to that described in S.L. Buchwald *et al*, J. Am. Chem. Soc., 2000, vol 122, p1360-1370.

- 20 Compounds of formula (XVII) may be prepared according to the procedure described in A. Tromelin *et al*, European Journal of Medicinal Chemistry, 1986, vol 21(5), p397-402.

- The present invention provides a process for the preparation of a compound of
25 formula (I) wherein A is phenyl and X is CMe₂ or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which process comprises reacting a compound of formula (XVIII)



(XVIII)

wherein R^1 and R^2 are as defined in formula (I) and Q is hydrogen or a suitable nitrogen protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ) with a compound of formula (IV) in the presence of a suitable coupling reagent
5 such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), in a suitable solvent such as dichloromethane, dimethylformamide or mixtures thereof.

And thereafter optionally carrying out one or more of the following reactions:

10

1. Converting one compound of formula (I) into another compound of formula (I);
2. Removing any protecting group;
3. Forming a suitable pharmaceutical acceptable salt or solvate of the compound so
formed.

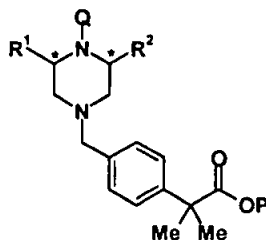
15

Alternatively, a compound of formula (I) wherein A is phenyl and X is CMe_2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, may be prepared by a process which comprises reacting an activated derivative of a compound of formula (XVIII),
such as an acid chloride, with a compound of formula (IV) using general methods
20 described in J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418.

And thereafter optionally carrying out one or more of the following reactions:

- 25
1. Converting one compound of formula (I) into another compound of formula (I);
 2. Removing any protecting group;
 3. Forming a suitable pharmaceutical acceptable salt or solvate of the compound so
formed.

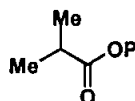
30 Compounds of formula (XVIII) may be prepared by conventional hydrolysis of a compound of formula (XIX)



(XIX)

wherein R^1 and R^2 are as defined in formula (I), Q is hydrogen or a suitable nitrogen protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ), and P is a suitable alkyl group such as methyl, using a suitable base such as aqueous lithium hydroxide in a suitable solvent such as 1,4-dioxane.

Compounds of formula (XIX) may be prepared by reacting a compound of formula (VIII) with a compound of formula (XX)



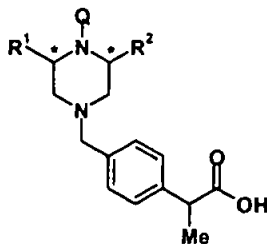
10

(XX)

wherein P is a suitable alkyl group such as methyl using a procedure similar to that described in J.F. Hartwig *et al*, J.Am.Chem.Soc., 2002, vol 124, p12557-12565. The reaction may be carried out in the presence of a suitable base such as lithium di(cyclohexyl)amide, a suitable catalyst system such as bis(dibenzylidene) palladium (0)/tri(*tert*-butyl)phosphine and in a suitable solvent such as toluene.

15

The present invention provides a process for the preparation of a compound of formula (I) wherein A is phenyl and X is CHMe or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which process comprises reacting a compound of formula (XXI)



20

(XXI)

wherein R^1 and R^2 are as defined in formula (I) and Q is hydrogen or a suitable nitrogen protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ) with a compound of formula (IV) in the presence of a suitable coupling reagent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), in a suitable solvent such as dichloromethane, dimethylformamide or mixtures thereof.

25

And thereafter optionally carrying out one or more of the following reactions:

30

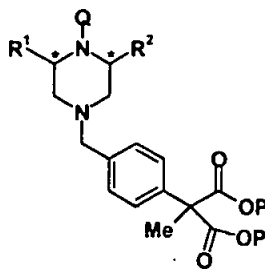
1. Converting one compound of formula (I) into another compound of formula (I);
2. Removing any protecting group;
3. Forming a suitable pharmaceutical acceptable salt or solvate of the compound so formed.

5

Alternatively, a compound of formula (I) wherein A is phenyl and X is CHMe or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, may be prepared by a process which comprises reacting an activated derivative of a compound of formula (XXI), such as an acid chloride, with a compound of formula (IV) using general methods described in J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418.

And thereafter optionally carrying out one or more of the following reactions:

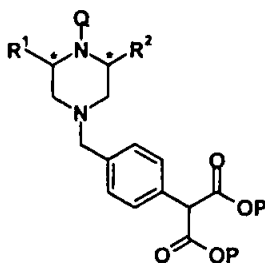
- 15 1. Converting one compound of formula (I) into another compound of formula (I);
 2. Removing any protecting group;
 3. Forming a suitable pharmaceutical acceptable salt or solvate of the compound so formed.
- 20 Compounds of formula (XXI) may be prepared by conventional hydrolysis and decarboxylation of a compound of formula (XXII)



(XXII)

wherein R¹ and R² are as defined in formula (I), Q is hydrogen or a suitable nitrogen protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ) and P is a suitable alkyl group such as methyl or ethyl, using aqueous sodium hydroxide followed by acidification and decarboxylation by heating in a suitable solvent such as 1,4-dioxane or tetrahydrofuran.

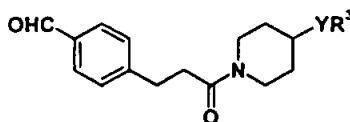
30 Compounds of formula (XXII) may be prepared from a compound of formula (VII)



(VII)

wherein R^1 and R^2 are as defined in formula (I), Q is hydrogen or a suitable nitrogen protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ) and P is a suitable alkyl group such as methyl or ethyl, using standard alkylation conditions. For example reaction with a suitable base such as sodium hydride together with a suitable methylating agent such as iodomethane, in a suitable solvent, for example dimethylformamide.

- 10 The present invention provides a process for the preparation of a compound of formula (I) wherein A is phenyl and X is CH_2CH_2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which process comprises reacting a compound of formula (XXIII)



(XXIII)

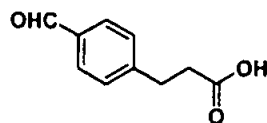
- 15 wherein Y and R^3 are as defined in formula (I), with a compound of formula (II) using reaction conditions suitable for a reductive amination, for example in the presence of a reducing agent such as sodium tri(acetoxy)borohydride in a suitable solvent such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane.

20

And thereafter optionally carrying out one or more of the following reactions:

1. Converting one compound of formula (I) into another compound of formula (I);
2. Removing any protecting group;
- 25 3. Forming a suitable pharmaceutical acceptable salt or solvate of the compound so formed.

Compounds of formula (XXIII) may be prepared by reacting a compound of formula (XXIV)

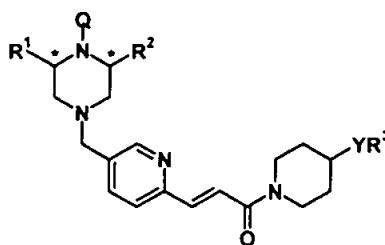


(XXIV)

with a compound of formula (IV) in the presence of a suitable coupling reagent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), in a suitable solvent such as dichloromethane, dimethylformamide or mixtures thereof.

Alternatively, a compound of formula (XXIII) may be prepared by reacting a compound of formula (IV) with an activated derivative of a compound of formula (XXIV), such as an acid chloride, using general methods described in J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418.

The present invention provides a process for the preparation of a compound of formula (I) wherein A is 2,5-pyridyl and X is CH₂CH₂ or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which process comprises hydrogenation of a compound of formula (XXV),



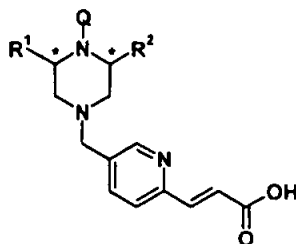
(XXV)

wherein R¹ and R² are as defined in formula (I) and Q is a suitable protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ) in the presence of a suitable catalyst such as palladium black and in a suitable solvent such as methanol.

And thereafter optionally carrying out one or more of the following reactions:

1. Converting one compound of formula (I) into another compound of formula (I);
2. Removing any protecting group;
3. Forming a suitable pharmaceutical acceptable salt or solvate of the compound so formed.

Compounds of formula (XXV) may be prepared by reacting a compound of formula (XXVI)

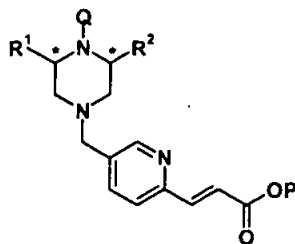


(XXVI)

- 5 wherein R^1 and R^2 are as defined in formula (I) and Q is a suitable protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ), with a compound of formula (IV) in the presence of a suitable coupling reagent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), in a suitable solvent such as dichloromethane, dimethylformamide or
10 mixtures thereof.

Alternatively, a compound of formula (XXV) may be prepared by reacting a compound of formula (IV) with an activated derivative of a compound of formula (XXVI), such as an acid chloride, using general methods described in J. March,
15 *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418.

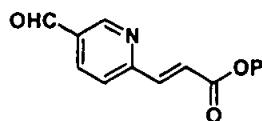
Compounds of formula (XXVI) may be prepared by conventional hydrolysis of a compound of formula (XXVII)



(XXVII)

- 20 wherein R^1 and R^2 are as defined in formula (I), Q is a suitable protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ), and P is a suitable alkyl group such as methyl, using a suitable base such as aqueous lithium hydroxide in a suitable solvent such as 1,4-dioxane.

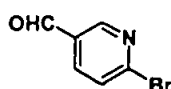
25 Compounds of formula (XXVII) may be prepared by reacting a compound of formula (XXVIII)



(XXVIII)

wherein P is a suitable alkyl group such as methyl, with a compound of formula (II) using reaction conditions suitable for a reductive amination, for example in the presence of a reducing agent such as sodium tri(acetoxy)borohydride in a suitable solvent such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane.

Compounds of formula (XXVIII) may be prepared by reacting a compound of formula (XXIX)



(XXIX)

with a suitable alkyl acrylate such as methyl acrylate at elevated temperature, for example under microwave conditions, in the presence of a suitable catalyst system such as allyl palladium (II) chloride dimer/tri(o-tolyl)phosphine, and a suitable base, such as sodium acetate. A suitable solvent is dimethylformamide.

It will be appreciated by those skilled in the art that it may be necessary to protect certain reactive substituents during some of the above procedures. Standard protection and deprotection techniques, such as those described in Greene T.W. Protective groups in organic synthesis, New York, Wiley (1981), can be used. For example, primary amines can be protected as phthalimide, trifluoroacetyl, benzyl, *tert*-butyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl or trityl derivatives. Carboxylic acid groups can be protected as esters. Aldehyde or ketone groups can be protected as acetals, ketals, thioacetals or thioketals. Deprotection of such groups is achieved using conventional procedures well known in the art. For example, protecting groups such as *tert*-butyloxycarbonyl may be removed using an acid such as hydrochloric or trifluoroacetic acid in a suitable solvent such as dichloromethane, diethylether, 1,4-dioxane, isopropanol or mixtures thereof.

Pharmaceutically acceptable salts may be prepared conventionally by reaction with the appropriate acid or acid derivative.

The present invention also provides compounds of formula (III), (VI), (VII), (X), (XIII), (XIV), (XVIII), (XIX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXV), (XXVI) and (XXVII) as shown above wherein Y, R¹, R² and R³ are as defined for formula (I), Q is hydrogen or a suitable protecting group such as *tert*-butyloxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ) and P is a suitable alkyl group such as ethyl. These compounds are useful as intermediates in the preparation of compounds of the present invention.

The potencies and efficacies of the compounds of this invention for GPR38 can be determined by FLIPR assay performed on the human cloned receptor as described herein. Compounds of formula (I) have demonstrated partial or full agonist activity at the GPR38 receptor, using the FLIPR (FLourometric Imaging Plate Reader) functional assay described herein.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are therefore of use in the treatment of conditions or disorders which are mediated via the GPR38 receptor. In particular the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use in the treatment of certain gastrointestinal disorders such as gastroesophageal reflux disorders, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, constipation, intestinal pseudo-obstruction, paralytic ileus following surgery or other manipulation, emesis, gastric stasis or hypomotility caused by various diseases such as diabetes and/ or by the administration of other drugs, Crohn's disease, colitis, cachexia associated with advanced diseases such as cancer and/or the treatment thereof, appetite/metabolism related cachexia and other disorders such as incontinence (herein after referred to as the "Disorders of the Invention").

It is to be understood that "treatment" as used herein includes prophylaxis as well as alleviation of established symptoms.

Thus the invention also provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a therapeutic substance, in particular in the treatment of the conditions or disorders mediated via the GPR38 receptor. In particular the invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as a therapeutic substance in the treatment of gastrointestinal disorders such as gastroesophageal reflux disorders, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, constipation, intestinal pseudo-obstruction, paralytic ileus following surgery or other manipulation, emesis, gastric stasis or

32

hypomotility caused by various diseases such as diabetes and/ or by the administration of other drugs, Crohn's disease, colitis, cachexia associated with advanced diseases such as cancer and/or the treatment thereof, appetite/metabolism related cachexia and other disorders such as incontinence. The

5 invention further provides a method of treatment of conditions or disorders in mammals including humans which can be mediated via the GPR38 receptor, which comprises administering to the sufferer a therapeutically safe and effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 In another aspect, the invention provides for the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment of the conditions or disorders mediated via the GPR38 receptor

In order to use the compounds of formula (I) in therapy, they will normally be
15 formulated into a pharmaceutical composition in accordance with standard pharmaceutical practice. The present invention also provides a pharmaceutical composition, which comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

20 In a further aspect, the present invention provides a process for preparing a pharmaceutical composition, the process comprising mixing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

25 A pharmaceutical composition of the invention, which may be prepared by admixture, suitably at ambient temperature and atmospheric pressure, is usually adapted for oral, parenteral or rectal administration and, as such, may be in the form of tablets, capsules, oral liquid preparations, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders, injectable or infusible solutions or suspensions or suppositories. Orally
30 administrable compositions are generally preferred.

Tablets and capsules for oral administration may be in unit dose form, and may contain conventional excipients, such as binding agents (e.g. pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g. lactose,
35 microcrystalline cellulose or calcium hydrogen phosphate); tableting lubricants (e.g. magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g. potato starch or sodium starch

glycollate); and acceptable wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice.

Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspension, solutions, emulsions, syrups or elixirs, or may be in the form of a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents (e.g. sorbitol syrup, cellulose derivatives or hydrogenated edible fats), emulsifying agents (e.g. lecithin or acacia), non-aqueous vehicles (which may include edible oils e.g. almond oil, oily esters, ethyl alcohol or fractionated vegetable oils), preservatives (e.g. methyl or propyl-p-hydroxybenzoates or sorbic acid), and, if desired, conventional flavourings or colorants, buffer salts and sweetening agents as appropriate. Preparations for oral administration may be suitably formulated to give controlled release of the active compound.

For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilising a compound of the invention or pharmaceutically acceptable salt thereof and a sterile vehicle. Formulations for injection may be presented in unit dosage form e.g. in ampoules or in multi-dose, utilising a compound of the invention or pharmaceutically acceptable salt thereof and a sterile vehicle, optionally with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water, before use. The compound, depending on the vehicle and concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle. In preparing solutions, the compound can be dissolved for injection and filter sterilised before filling into a suitable vial or ampoule and sealing. Advantageously, adjuvants such as a local anaesthetic, preservatives and buffering agents are dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner, except that the compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved, and sterilisation cannot be accomplished by filtration. The compound can be sterilised by exposure to ethylene oxide before suspension in a sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

Lotions may be formulated with an aqueous or oily base and will in general also contain one or more emulsifying agents, stabilising agents, dispersing agents, suspending agents, thickening agents, or colouring agents. Drops may be formulated
5 with an aqueous or non-aqueous base also comprising one or more dispersing agents, stabilising agents, solubilising agents or suspending agents. They may also contain a preservative.

The compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such
10 as suppositories or retention enemas, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

The compounds of the invention may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example
15 subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds of the invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

20 For intranasal administration, the compounds of the invention may be formulated as solutions for administration via a suitable metered or unitary dose device or alternatively as a powder mix with a suitable carrier for administration using a suitable delivery device. Thus compounds of formula (I) may be formulated for oral,
25 buccal, parenteral, topical (including ophthalmic and nasal), depot or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation (either through the mouth or nose).

The compounds of the invention may be formulated for topical administration in the
30 form of ointments, creams, gels, lotions, pessaries, aerosols or drops (e.g. eye, ear or nose drops). Ointments and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the addition of suitable thickening and/or gelling agents. Ointments for administration to the eye may be manufactured in a sterile manner using sterilised components.

35

The composition may contain from 0.1% to 99% by weight, preferably from 10 to 60% by weight, of the active material, depending on the method of administration. The dose of the compound used in the treatment of the aforementioned disorders will vary in the usual way with the seriousness of the disorders, the weight of the sufferer, and other similar factors. However, as a general guide suitable unit doses may be 0.05 to 1000 mg, 1.0 to 500mg or 1.0 to 200 mg and such unit doses may be administered more than once a day, for example two or three times a day. Such therapy may extend for a number of weeks or months.

- 10 The compounds of the present invention may be used in combination preparations. For example, the compounds of the invention may be used in combination with one or more compounds with activity in reducing gastric acid; one or more compounds with activity in reducing gastro-esophageal reflux; one or more compounds with activity in reducing esophago-gastric irritancy or inflammation, especially when used to alleviate erosive or non-erosive esophagitis; one or more compounds with analgesic activity; and/or one or more compounds with mixed activity on motility and pain.

Examples of compounds with activity in reducing gastric acid include H₂ receptor antagonists, acid pump antagonists and proton pump inhibitors. Examples of compounds with activity in reducing gastro-esophageal reflux include agonists at GABA-B. Examples of compounds with analgesic activity include compounds active at Neurokinin receptors (NK₁, 2, 3), TRPV1 and sodium-channels. Examples of compounds with mixed activity on motility and pain include CRF2 antagonists, 5-HT₃ antagonists or octreotide or other molecules active at sst₂ receptors.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

The following Descriptions and Examples illustrate the preparation of compounds of the invention.

35 **Conditions, Hardware and Software for Analytical LCMS Systems**
Hardware

Agilent 1100 Gradient Pump

Agilent 1100 Autosampler

Agilent 1100 DAD Dectector

Agilent 1100 Degasser

5 Agilent 1100 Oven

Agilent 1100 Controller

Waters ZQ Mass Spectrometer

Sedere Sedex 55, Sedere Sedex 85 or Polymer Labs PL-ELS-2100

Software

10 Waters MassLynx version 4.0 SP2

Column

The column used is a Waters Atlantis, the dimensions of which are 4.6mm x 50mm.

The stationary phase particle size is 3µm.

Solvents

15 A : Aqueous solvent = Water + 0.05% Formic Acid

B : Organic solvent = Acetonitrile + 0.05% Formic Acid

Method

The generic method used has a 5 minute runtime.

	Time/min	%B
20	0	3
	0.1	3
	4	97
	4.8	97
	4.9	3
25	5.0	3

Flow rate

The above method has a flow rate of 3ml/mins

Patent Information For Open Access Mass Directed Auto Prep System (MDAP)

30 **Hardware**

Open Access Mass Directed Prep instruments consist of the following:

1 Waters 600 Gradient pump

1 Waters 2767 inject / collector

1 Waters Reagent manager

35 1 MicroMass ZQ Mass Spectrometer

1 Gilson Aspec - waste collector

1 Gilson 115 post-fraction UV detector

1 Computer System.

Software

40 MicroMass MassLynx v4.0

Column

The column used is typically a Supelco LCABZ++ column whose dimensions are 20mm internal diameter by 100mm in length. The stationary phase particle size is 5µm.

Solvents

- 5 A.: Aqueous solvent = Water + 0.1% Formic Acid
B.: Organic solvent = MeCN: Water 95:5 +0.05% Formic Acid
Make up solvent = MeOH: Water 80:20 +50mMol Ammonium Acetate
Needle rinse solvent = MeOH: Water: DMSO 80:10:10

Methods

- 10 One of five methods may be used depending on the analytical retention time of the compound of interest.
All have a 15-minute runtime, which comprises of a 10-minute gradient followed by a 5-minute column flush and re-equilibration step.
MDP 1.5-2.2 = 0-30% B
15 MDP 2.0-2.8 = 5-30% B
MDP 2.5-3.0 = 15-55% B
MDP 2.8-4.0 = 30-80% B
MDP 3.8-5.5 = 50-90% B

Flow Rate

- 20 All of the above methods have a flow rate of 20ml/min.

Conditions used for NMR

Hardware

- Bruker 400MHz Ultrashield
25 Bruker B-ACS60 Autosampler
Bruker Advance 400 Console
Bruker DPX250
Bruker AVANCE 500
Bruker DRX600

Software

- User interface – NMR Kiosk
Controlling software – XWin NMR version 3.0

Chromatography

- 35 Unless stated otherwise, all chromatography was carried out using silica columns

Abbreviations

- HCl - hydrochloric acid, hydrogen chloride
NaHCO₃ - sodium hydrogen carbonate
40 Na₂SO - sodium sulfate
1,2-DCE – 1,2-dichloroethane,
NaOH – sodium hydroxide

DCM – dichloromethane

DMF – N,N-dimethylformamide

THF - tetrahydrofuran

MeOH – methanol,

5 EtOAc – ethyl acetate

MgSO₄ – magnesium sulfate

NH₃ - ammonia

TFA – trifluoroacetic acid

Et₂O – diethyl ether

10 CDCl₃ – deuteriochloroform

DCC - N,N'-dicyclohexylcarbodiimide

BINAP – (±)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene

Description 1

15 1,1-Dimethylethyl 4-[(4-fluorophenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D1)

A solution of 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (1g, 5mmol), 4-fluoroaniline (0.56g, 5mmol) and acetic acid (0.26ml, 5mmol) in 1,2-DCE (30ml) was stirred at room temperature for 24h. Sodium tri(acetoxy)borohydride (1.48g, 7mmol) was then added and stirring continued for 24h. The reaction mixture was washed
20 with water, dried (MgSO₄) and then concentrated *in vacuo* to give the title compound as a crude solid (1.6g). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 6.88 (2H, t), 6.54 (2H, dd), 4.04 (2H, m), 3.35 (1H, m), 2.91 (2H, m), 2.02 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.30 (2H, m).

Description 2

25 N-(4-Fluorophenyl)-4-piperidinamine (D2)

A solution of D1 (1.6g) in 2M HCl (5ml) and 1,4-dioxane (20ml) was heated at 60°C for 24h. On cooling, the solution was diluted with water, basified with 2M NaOH solution and extracted with EtOAc (x3). The combined organics were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a yellow oil (0.71g). δ_H
30 (CDCl₃, 250MHz) 6.88 (2H, t), 6.54 (2H, dd), 3.30 (1H, m), 3.20 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.62(2H, Br), 1.29 (2H, m).

Description 3

(4-Formylphenyl)acetic acid (D3)

The title compound was prepared from [4-(bromomethyl)phenyl]acetic acid and hexamethylenetetramine using a method similar to that described in J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p.1194.

5 **Description 4**

4-(2-{4-[(4-Fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl}-2-oxoethyl)benzaldehyde (D4)

A mixture of D3 (87mg, 0.53mmol), D2 (102mg, 0.53mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (123mg, 0.64mmol), and 1-hydroxybenzotriazole (98mg, 0.64mmol) in DMF (2ml) was stirred at room
10 temperature overnight. The DMF was removed *in vacuo* then EtOAc and water were added. The product was extracted into EtOAc and the combined organic layers were washed with saturated aq. NaHCO₃ solution (x2) and brine then dried (Na₂SO₄). The solvent was removed *in vacuo* and the resulting residue was purified by chromatography eluting with an EtOAc/petroleum ether gradient to afford the title
15 compound (149mg). MS (ES): MH⁺ 341.

Description 5a

1,1-Dimethylethyl 4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D5a)

A solution of 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (1.91g, 9.53mmol), 3-fluoroaniline (1.06, 9.53mmol) and acetic acid (0.55ml, 9.53mmol) in 1,2-DCE (50ml)
20 was stirred at room temperature overnight. Sodium tri(acetoxy)borohydride (2.82g, 13.3mmol) was then added, stirred for 8hrs and then allowed to stand at room temperature. The reaction mixture was diluted with DCM and washed with NaHCO₃ solution, dried over MgSO₄ and then concentrated to give the product which was
25 purified by column chromatography. Elution with 0-40% EtOAc/pentane gave the title compound as a white solid (2.3g). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 7.08 (1H, q), 6.35 (3H, m), 4.04 (1H, br s), 3.65 (1H, br s), 3.38 (1H, m), 2.92 (2H, m), 2.02 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.34 (2H, m).

30 **Description 5b**

N-(3-Fluorophenyl)-4-piperidinamine (D5b)

A solution of D5a (2.91g) in 2M HCl (5ml) and 1,4-dioxane (40ml) was heated at 70°C with stirring overnight. On cooling, the solvent was removed *in vacuo* and the residue diluted with 2M NaOH solution and extracted with 9:1EtOAc/BuOH (x2). The
35 organics were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound

as a yellow solid (1.33g). δ_H ($CDCl_3$, 250MHz) 7.07 (1H, q), 6.33 (3H, m), 3.83 (1H, br s), 3.33 (1H, br s), 3.12 (2H, m), 2.71 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.30 (2H, m).

Description 6

5 **Phenylmethyl (2S)-4-[(4-bromophenyl)methyl]-2-methyl-1-piperazine carboxylate (D6)**

A mixture of 4-bromobenzaldehyde (1.19g, 6.42mmol), phenylmethyl (2S)-2-methyl-1-piperazinecarboxylate (1.505g, 6.42mmol) and sodium triacetoxyborohydride (2.04g, 9.63mmol) in 1,2-DCE (15ml) was stirred at room temperature overnight.
10 Saturated aq. $NaHCO_3$ solution was added and the mixture stirred for 30mins. Product was extracted and the extracts dried (Na_2SO_4). Chromatography (0-30%EtOAc in pentane) gave the title compound (2.18g). MS (ES): MH^+ 403/405.

Description 7

15 **Diethyl {4-[(3S)-3-methyl-4-[(phenylmethyl)oxy]carbonyl]-1-piperazinyl)methyl}phenyl}propanedioate (D7)**

A mixture of D6 (1.62g, 4mmol), diethyl malonate (0.73ml, 4.8mmol), palladium (II) acetate (27mg, 0.12mmol), potassium phosphate (1.95g, 2.3mmol) and bis(1,1-dimethylethyl)(2'-methyl-2-biphenyl)phosphane (83mg, 0.264mmol) in 1,4-dioxane
20 (20ml) were refluxed together under argon for ~20h. The mixture was filtered through Celite® and concentrated. Chromatography (0-40%EtOAc/hexane) gave the title compound as a clear oil (1.165g). MS (ES): MH^+ 483.

Description 8

25 **{4-[(3S)-3-Methyl-4-[(phenylmethyl)oxy]carbonyl]-1-piperazinyl)methyl}phenyl}acetic acid (D8)**

A mixture of D7 (761mg, 1.58mmol), 2M NaOH solution (6ml) and 1,4-dioxane (6ml) was stirred at room temperature for 2h. The solvents were removed and the residue dissolved in water and the pH adjusted to 4 with 2M HCl. The product was extracted
30 with EtOAc and the combined extracts were dried and concentrated. The product was refluxed in toluene (~20ml) for 2h and the solvent was evaporated to give the title compound as a yellow foam (505mg). MS (ES): MH^+ 383, $(M-H)^-$ 381.

Description 9a

35 **1,1-Dimethylethyl 4-[(3,4-difluorophenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D9a)**

yl

The title compound was prepared from 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate and 3,4-difluoroaniline using a method similar to that described for D1 although the crude product was purified by chromatography.

5 **Description 9b**

***N*-(3,4-Difluorophenyl)-4-piperidinamine (D9b)**

The title compound was prepared from D9a using a method similar to that described for D2 although the reaction was heated at 80°C.

10 **Description 10a**

1,1-Dimethylethyl 4-[(3-cyanophenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D10a)

A mixture of BINAP (560mg, 0.9mmol), palladium acetate (135mg, 0.6mmol) and cesium carbonate (2.932g, 9mmol) in 1,4-dioxane (10ml) was sonicated for 50 minutes. 1,1-Dimethylethyl 4-amino-1-piperidinecarboxylate (1.2g, 6mmol) and 3-bromobenzonitrile (1.638g, 9mmol) were added and the mixture heated to 105°C overnight under an argon atmosphere. On cooling, the solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between water (100ml) and EtOAc (100ml). The organic layer was separated, dried and concentrated and the crude product purified by chromatography. Elution with a 0-50% Et₂O/petroleum ether gradient gave the title compound as a white solid (1.49g). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 7.22 (2H, t), 6.95 (1H, dd), 6.77 (2H, m), 4.07 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.93 (2H, m), 2.03 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.34 (2H, m). MS (ES): MH⁺ 302.

Description 10b

25 **3-(4-Piperidinylamino)benzonitrile (D10b)**

A solution of D10a (750mg, 2.43mmol) in DCM (30ml) was cooled in an ice bath and TFA (6ml) was added. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 1h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue loaded onto an Isolute SCX cartridge. Elution with MeOH (100ml) followed by 2M NH₃ in MeOH (100ml) gave the title compound as a white solid (613mg). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 7.21 (2H, t), 6.93 (1H, m), 6.77 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.73 (2H, m), 2.06 (2H, m), 1.34 (2H, m). MS (ES): MH⁺ 202.

Description 11a

35 **1,1-Dimethylethyl [(4-cyanophenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D11a)**

The title compound was prepared from 1,1-dimethylethyl 4-amino-1-piperidinecarboxylate and 4-bromobenzonitrile using a method similar to that described for D10a

5 **Description 11b**

4-(4-Piperidinylamino)benzonitrile (D11b)

The title compound was prepared from D11a using a method similar to that described for D10b although purification by chromatography was also carried out.

10 **Description 12a**

1,1-Dimethylethyl 4-[[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]amino]-1-piperidinecarboxylate (D12a)

The title compound was prepared from 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate and 4-fluoro-3-methoxyaniline using a method similar to that described for D1.

Description 12b

N-[4-Fluoro-3-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinamine (D12b)

The title compound was prepared from D12a using a method similar to that described for D2 although the reaction was heated at 80°C.

Description 13

1,1-Dimethylethyl 4-[(3-fluorophenyl)oxy]-1-piperidinecarboxylate (D13)

To a solution of 1,1-dimethylethyl 4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate (24g, 112mmol), 3-fluorophenol (5.6g, 59mmol) and triphenylphosphine (31.4g, 118mmol) in THF (100ml) was added di-isopropylazodicarboxylate (23.3ml, 118mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3 days and then the solvent removed *in vacuo*. The residue was diluted with DCM, hexane was added and the resultant white precipitate filtered off. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by chromatography. Elution with DCM gave the title compound (16.4g, 87% pure). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 1.47 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.92 (2H, m), 3.35 (2H, ddd), 3.69 (2H, ddd), 4.44 (1H, m), 6.65 (3H, m), 7.20 (1H, m).

Description 14

35 **4-[(3-Fluorophenyl)oxy]piperidine (D14)**

43

A solution of D13 (16.4g, 55mmol) in DCM (200ml) at 0°C was treated drop-wise with TFA (17ml). The reaction was warmed to room temperature for 2.5 hrs and left overnight. The solvent was then removed *in vacuo* and the residue partitioned between DCM and 2M NaOH solution. The aqueous was further extracted with DCM (x2) and the combined organics concentrated *in vacuo*. The residue was redissolved in DCM and extracted with 2M HCl (x2) which was then basified and re-extracted with DCM. The combined organics were concentrated *in vacuo* to give the title compound (12g). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 1.66 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.14 (2H, m), 4.34 (1H, m), 6.68 (3H, m), 7.19 (1H, m), MS (ES): MH⁺ 196. This whole was diluted with MeOH and treated with 1M HCl in Et₂O to give the hydrochloride salt of the title compound (8.0g).

Description 15

4-[(4-Fluorophenyl)oxy]piperidine (D15)

The title compound may be prepared using a method similar to that described in L.C Blumberg, M.F. Brown, M.M. Hayward and C.S. Poss, PCT Int. Appl., WO 2004009550.

Description 16

20 Methyl [4-(bromomethyl)phenyl]acetate (D16)

To a solution of 4-(bromomethyl)phenylacetic acid (20g, 87.3mmol) in MeOH (200ml) was added trimethylsilylchloride (2ml) and the reaction stirred for 2h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was twice re-dissolved in MeOH (200ml) and re-concentrated to give the title compound (21.08g). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 7.36 (2H, d), 7.26 (2H, d), 4.49 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s).

Description 17

1,1-Dimethylethyl (2S)-2-methyl-4-({4-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]phenyl}methyl)-1-piperazinecarboxylate (D17)

To a solution of D16 (20.8g, 85.6mmol) and diisopropylethylamine (16.4ml, 94.1mmol) in dry DMF (100ml) was added a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-methyl-1-piperazinecarboxylate (18.8g, 94.1mmol) in dry DMF (75ml) with cooling in an ice bath. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 15mins. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between EtOAc and 2M NaOH solution (400ml, 1:1). The organic phase was washed with water (200ml) and brine (200ml) and the combined aqueous washings were back extracted with

EtOAc (200ml). The EtOAc extracts were combined, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the crude product which was purified by chromatography. Elution with 20-25% EtOAc/hexane gave the title compound as a colourless oil (29.3g). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 7.29 (2H, d), 7.22 (2H, d), 4.18 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.51 (1H, d), 3.39 (1H, d), 3.10 (1H, td), 2.75 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.12 (1H, dd), 1.99 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.24 (3H, d).

Description 18

10 **{4-[[[(3S)-4-[[[(1,1-Dimethylethyl)oxy]carbonyl]-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl]acetic acid (D18)**

To a solution of D17 (29.3g, 80.9mmol) in THF (200ml) was added 2M NaOH solution (100ml) and the two phase reaction mixture stirred at room temperature for 3h. The mixture was concentrated *in vacuo* to remove the THF and the aqueous solution was extracted with EtOAc (2x100ml). The aqueous phase was acidified to pH6 with conc. HCl and extracted with DCM (3x300ml). The combined organics were washed with brine (x2), dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a colourless foam (27.8g). δ_H (CDCl₃, 400MHz) 7.27 (2H, d), 7.23 (2H, d), 4.20 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.62 (2H, s), 3.59 (1H, d), 3.49 (1H, d), 3.15 (1H, m), 2.88 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.20 (1H, dd), 2.05 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.25 (3H, d).

20

Description 19

1,1-Dimethylethyl (2S)-4-[[4-(2-{4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]phenyl)methyl]-2-methyl-1-piperazinecarboxylate (D19)

A mixture of D18 (27.8g, 79.8mmol), *N*-[3-(dimethylamino)propyl]-*N*-ethylcarbodiimide hydrochloride (22.9g, 119.7mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (16.2g, 119.7mmol), triethylamine (45ml, 319.1mmol) and D56b hydrochloride salt (18.4g, 79.8mmol) in dry DMF (400ml) was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue re-dissolved in DCM (300ml), washed with 2M NaOH (2x200ml), water (200ml) and brine (200ml). All aqueous washings were combined and back extracted with DCM (2x100ml). The combined organics were dried and concentrated to give a solid which was purified by chromatography (silica pre-washed with 50% EtOAc/hexane). Elution with 70% EtOAc/hexane gave the title compound as a white solid (34.95g). δ_H (CDCl₃, 400MHz) 7.28 (2H, d), 7.19 (2H, d), 7.07 (1H, t), 6.23-6.40 (3H, m), 4.52 (1H, m), 4.17 (1H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.60 (1H, d), 3.40 (1H, d), 3.43 (1H, m), 3.38 (1H, d), 3.06-3.17 (2H, m), 2.89 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.57 (1H, m), 1.94-

45

2.13 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.32 (1H, m), 1.21 (3H, d), 1.09 (1H, m). MS (ES) MH⁺ 525.

Description 20

5 **1,1-Dimethylethyl 4-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-1-piperidinecarboxylate (D20)**

A solution of 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (0.5g, 2.5mmol), 3-(trifluoromethyl)aniline (0.402g, 2.5mmol) and sodium tri(acetoxy)borohydride (0.80g, 3.75mmol) in 1,2-DCE (5ml) was stirred at room temperature, under argon
10 overnight. Saturated aq. NaHCO₃ solution (15ml) was added and stirring continued for 1h. The reaction mixture was extracted with DCM and the organic phase concentrated *in vacuo*. Recrystallisation of the solid residue gave the title compound as a white solid (0.86g). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 7.25 (1H, t), 6.92 (1H, d), 6.75 (2H, m), 4.06 (2H, m), 3.45 (1H, m), 2.94 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.36 (2H, m).
15

Description 21

N-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidinamine (D21)

A solution of two combined preparations of D20 (0.86g, 2.5mmol) in DCM (40ml) was
20 treated with TFA (10ml) and the reaction stirred at room temperature, under argon for 2h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between DCM and water. The aqueous was basified to pH14 with 2M NaOH solution then extracted with EtOAc (x5). The combined organics were dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a transparent oil (0.64g). δ_H (CDCl₃, 250MHz)
25 7.24 (1H, t), 6.90 (1H, d), 6.74 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.74 (2H, m), 2.07 (2H, m), 1.34 (2H, m).

Description 22

30 **1,1-Dimethylethyl 4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-1-piperidinecarboxylate (D18)**

The title compound was prepared from 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate and 4-trifluoromethylaniline using a method similar to that described for D20

35 **Description 23**

N-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidinamine (D23)

46

The title compound was prepared from D22 using a method similar to that described for D21.

Description 24

5 **Phenylmethyl 4-[(4-bromophenyl)methyl]-1-piperazinecarboxylate (D24)**

The title compound was prepared from phenylmethyl 1-piperazinecarboxylate and 4-bromobenzaldehyde using a method to that described for D6

Description 25

10 **Diethyl {4-[(4-[(phenylmethyl)oxy]carbonyl)-1-piperazinyl)methyl]phenyl} propanedioate (D25)**

The title compound was prepared from D24 using a method similar to that described for D7.

15 **Description 26**

{4-[(4-[(Phenylmethyl)oxy]carbonyl)-1-piperazinyl)methyl]phenyl}acetic acid (D26)

A solution of D25 (304mg, 0.65mmol) in 2M NaOH solution (10ml) and THF (10ml) was stirred at room temperature for 1h then 40°C for 1h. 2M HCl was added to adjust
20 the solution to pH6 followed by heating to 60°C overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between water and EtOAc. The organic extract was dried and concentrated to give the title compound (145mg). MS (ES): MH⁺ 369, (M-H)⁻ 367.

25 **Description 27**

Phenylmethyl (2R)-2-methyl-4-{[4-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]phenyl)methyl}-1-piperazinecarboxylate (D27)

A mixture of D16 (243mg, 1mmol), diisopropylethylamine (174ul, 1mmol) 1,1-dimethylethyl (2R)-2-methyl-1-piperazinecarboxylate (234mg, 1mmol) in DMF was
30 stirred at room temperature for 1h then allowed to stand overnight. The solvent was removed *in vacuo*, then the residue was diluted with water (20ml) and extracted with EtOAc (2x20ml). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a yellow oil (383mg). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 7.21-7.40 (9H, m), 5.13 (2H, AB) 4.29 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.70 (3H, s),
35 3.62 (2H, s), 3.43 (2H, m), 3.20 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 1.29 (3H, d).

Description 28**{4-[[[(3R)-3-Methyl-4-[[[(phenylmethyl)oxy]carbonyl]-1-piperazinyl)methyl]phenyl]acetic acid (D28)**

- 5 A solution of D27 (380mg, 0.96mmol) in THF (4ml) and 2M NaOH solution (1ml) was stirred at room temperature overnight. Water (10ml) was added and the solution washed with EtOAc (20ml). The aqueous phase was adjusted to pH6 and extracted with EtOAc (2x20ml). The combined extracts were washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a colourless gum (255mg).
- 10 δ_H (CDCl₃, 250MHz) 7.20-7.40 (9H, m), 5.12 (2H, AB) 4.29 (1H, m), 3.91 (1H, d), 3.61 (2H, s), 3.51 (2H, AB), 3.20 (1H, m), 2.85 (1H, d), 2.69 (1H, d), 2.20 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.29 (3H, m).

Description 29

- 15 **Phenylmethyl (2R)-4-[[4-(2-{4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl}-2-oxoethyl)phenyl]methyl]-2-methyl-1-piperazinecarboxylate (D29)**

- A mixture of D28 (100mg, 0.261mmol), *N*-[3-(dimethylamino)propyl]-*N*-ethylcarbodiimide hydrochloride (75mg, 0.392mmol), 1-hydroxybenzotriazole (53mg, 0.392mmol), triethylamine (110ul, 0.784mmol) and D5b hydrochloride salt (60mg, 0.261mmol) in DMF (2ml) was stirred at room temperature for 3 days. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by chromatography. Elution with 0-10% MeOH/DCM gave the title compound as a colourless oil (136mg). δ_H (CDCl₃, 400MHz) 7.31-7.38 (5H, m), 7.28 (2H, d), 7.19 (2H, d), 7.07 (1H, t), 6.23-6.39 (3H, m), 5.13 (2H, AB), 4.52 (1H, m), 4.27 (1H, br s), 3.88 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.62 (1H, br s), 3.44 (3H, m), 3.16 (2H, m), 2.88 (1H, m), 2.76 (1H, d), 2.59 (1H, d), 1.94-2.15 (4H, m), 1.32 (1H, m), 1.26 (3H, m), 1.08 (1H, m). MS (ES): MH⁺ 559.
- 20
- 25

Description 30**1,1-Dimethylethyl 4-[(4-cyanophenyl)oxy]-1-piperidinecarboxylate (D30)**

- 30 The title compound was prepared from 4-hydroxybenzonitrile and 1,1-dimethylethyl 4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate using a method similar to that described for D13.

Description 31**4-(4-Piperidinylloxy)benzonitrile (D31)**

- 35 The title compound was prepared from D30 using a method similar to that described for D14.

Description 32**2-[4-Bromo-2-(methyloxy)phenyl]-1,3-dioxolane (D32)**

The title compound may be prepared using the method described in A. Tromelin, P.

- 5 Demerseman, R. Royer, P. Gayral and J. Fourniat, European Journal of Medicinal Chemistry 1986, 21(5), 397-402.

Description 33**Diethyl [4-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-(methyloxy)phenyl]propanedioate (D33)**

- 10 A mixture of D32 (200mg, 0.81mmol), diethyl malonate (155mg, 0.97mmol), palladium (II) acetate (5.4mg, 0.024mmol), potassium phosphate (395mg, 2mmol) and bis(1,1-dimethylethyl)(2'-methyl-2-biphenyl)phosphane (16.6mg, 0.053mmol) in dry 1,4-dioxane (10ml) was heated at 120°C under argon for 7h. Aqueous work-up (water/EtOAc) followed by purification by chromatography (50%Et₂O/petroleum
15 ether) gave title compound (191mg). δ_H (CDCl₃, 400MHz) 7.51 (1H, d), 6.99 (2H, m), 6.14 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.23 (4H, m), 4.12 (2H, m), 4.04 (4H, m), 3.88 (3H, s), 1.24 (6H, t). MS (ES): MH⁺ 339.

Description 34

- 20 **Diethyl [4-formyl-3-(methyloxy)phenyl]propanedioate (D34)**

A solution of D33 (191mg, 0.56mmol) in THF (5ml) and 2M HCl (5ml) was stirred at room temperature for 1h. The solvent was removed *in vacuo* and aqueous work-up (water/EtOAc) gave the title compound (149mg). δ_H (CDCl₃, 400MHz) 10.45 (1H, s), 7.81 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.04 (1H, d), 4.64 (1H, s), 4.23 (4H, m), 3.95 (3H, s), 1.27
25 (6H, t). MS (ES): MH⁺ 295.

Description 35**Diethyl [4-(((3S)-4-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl)-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]-3-(methyloxy)phenyl]propanedioate (D35)**

- 30 The title compound was prepared from D34 and 1,1-dimethylethyl (2S)-2-methyl-1-piperazinecarboxylate using a method similar to that described for D6.

Description 36

- 35 **[4-(((3S)-4-((1,1-Dimethylethyl)oxy)carbonyl)-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]-3-(methyloxy)phenyl]acetic acid (D36)**

The title compound was prepared from D35 using a method similar to that described for D26.

Description 37

5 **1,1-Dimethylethyl (2S)-4-[[4-(2-{4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl}-2-oxoethyl)-2-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-methyl-1-piperazinecarboxylate (D37)**

A mixture of D36 (90mg, 0.24mmol), polymer-supported DCC (225mg, 1.6mmol/g, 0.36mmol), D5b (46mg, 0.24mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (49mg, 0.36mmol) in DMF (9ml) and DCM (3ml) was stirred at room temperature overnight. Scavenger
10 resins (PS-*tris*amine, PS-isocyanate and MP-carbonate) were added and the mixture was stirred for 2h and then filtered. Purification by chromatography gave the title compound (42mg). MS (ES): MH⁺ 555.

Description 38

15 **1,1-Dimethylethyl 4-[(3-cyano-4-fluorophenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D38)**

The title compound was prepared from 5-bromo-2-fluorobenzonitrile and 1,1-dimethylethyl 4-amino-1-piperidinecarboxylate using a method similar to that described for D10a.

20

Description 39

2-Fluoro-5-(4-piperidinylamino)benzonitrile (D39)

The title compound was prepared from D38 using a method similar to that described for D10b.

25

Description 40

1,1-Dimethylethyl (2S)-4-[[4-(2-{4-[(3-cyano-4-fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl}-2-oxoethyl)phenyl]methyl]-2-methyl-1-piperazinecarboxylate (D40)

The title compound was prepared from D8 and D39 using a method similar to that described for D29 although the reaction time was overnight and an aqueous work-up
30 (DCM/water) was carried out prior to chromatography.

Description 41

4-(3-{4-[(4-Fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl}-3-oxopropyl)benzaldehyde (D41)

35 Step1: (2E)-3-(4-formylphenyl)-2-propenoic acid (2.55g) was dissolved in EtOH (250ml) and hydrogenated at atmospheric pressure with 10% Pd/C (0.8g) as



catalyst. After 5h the reaction mixture was filtered and concentrated to give a 1:1 mixture of 3-[4-(hydroxymethyl)phenyl]propanoic acid and 3-(4-methylphenyl)propanoic acid (2.43g).

Step 2 : The acid mixture from step 1 (500mg), *N*-[3-(dimethylamino)propyl]-*N*-ethylcarbodiimide hydrochloride (723mg, 3.78mmol), 1-hydroxybenzotriazole (578mg, 3.78mmol) in DMF (10ml) was treated with D2 (561mg, 2.9mmol) and the mixture stirred at room temperature for 2h. The DMF was removed *in vacuo* and EtOAc and water were added. The aqueous was extracted with EtOAc and the combined organics were washed with saturated aq. NaHCO₃ solution and brine, then dried (Na₂SO₄) and concentrated to give a mixture of [4-(3-{4-[(4-fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl}-3-oxopropyl)phenyl]methanol and *N*-(4-fluorophenyl)-1-[3-(4-methylphenyl)propanoyl]-4-piperidinamine (1.1g).

Step 3: This whole was dissolved in DCM (20ml) and treated with manganese dioxide (2g). After stirring overnight, further manganese dioxide was added (5g) and stirring continued for 30mins. The mixture was filtered, concentrated and purified by chromatography (10-90% EtOAc/pentane) to give the title compound as a yellow gum (282mg). MS (ES): MH⁺ 355.

Description 42

20 **4-(3-{4-[(3-Fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl}-3-oxopropyl)benzaldehyde (D42)**

The title compound was prepared from D5b using a method similar to that described for D41.

Description 43

25 **1,1-Dimethylethyl (2*R*,6*S*)-4-[(4-bromophenyl)methyl]-2,6-dimethyl-1-piperazinecarboxylate (D43)**

A mixture of 4-bromobenzaldehyde (1.85g, 10mmol), 1,1-dimethylethyl (2*R*,6*S*)-2,6-dimethyl-1-piperazinecarboxylate (2.15g, 10mmol) and sodium triacetoxyborohydride (3.18g) in 1,2-DCE (35ml) was stirred at room temperature for 3 days. Saturated aq. NaHCO₃ solution was added and the mixture stirred for 30mins. The product was extracted into EtOAc and the extracts dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was dissolved in DCM and treated with PS-hydrazine resin with stirring for 2h. The resin was removed by filtration and the solvent removed *in vacuo*. Chromatography (0-40%EtOAc/hexane) gave the title compound (3.52g). MS (ES): MH⁺ 383/385.

35

Description 44

51

Diethyl {4-[[[(3S)-4-[[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl}propanedioate (D44)

The title compound was prepared from D43 using a method similar to that described for D7.

5

Description 45

Diethyl {4-[[[(3S)-4-[[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl}(methyl)propanedioate (D45)

A solution of D44 (538mg, 1.16mmol) in DMF (10ml) was added dropwise to sodium
10 hydride (61mg, 60% w/w in oil, 1.51mmol) in DMF (2ml) at 0°C under argon. After
stirring for 10mins, methyl iodide (0.144ml, 2.32mmol) was added and the reaction
mixture allowed to warm to room temperature over 1h. Ammonium chloride solution
was added and the mixture extracted with EtOAc. The extracts were washed with
saturated aq. NaHCO₃ solution and water, then dried (Na₂SO₄) and concentrated *in*
15 *vacuo*. Chromatography eluting with 0-10% EtOAc/hexane gave the title compound
as a clear gum (356mg). MS (ES): MH⁺ 477.

Description 46

2-{4-[[[(3S)-4-[[[(1,1-Dimethylethyl)oxy]carbonyl]-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl}propanoic acid (D46)

A solution of D45 (356mg, 1.34mmol) in 2M NaOH solution (3ml) and 1,4-dioxane
(3ml) was stirred at room temperature for 1h then 80°C for 3h. The solvents were
removed *in vacuo*, water was added and the mixture adjusted to pH4 with 2M HCl.
The product was extracted into EtOAc and the extracts were washed with brine then
25 dried (Na₂SO₄) and concentrated to give the title compound (256mg). δ_H (CDCl₃,
400MHz) 7.32 (2H, d), 7.27 (2H, d), 4.10 (2H, m), 3.74 (1H, q), 3.49 (2H, br s), 2.64
(2H, m), 2.14 (2H, m), 1.52 (3H, d), 1.46 (9H, s), 1.30 (6H, d). MS (ES): MH⁺ 377,
(M-H⁺) 375.

Description 47

1,1-Dimethylethyl (2R,6S)-4-({4-[1,1-dimethyl-2-(methyloxy)-2-oxoethyl]phenyl)methyl}-2,6-dimethyl-1-piperazinecarboxylate (D47)

A solution of methyl 2-methylpropanoate (188ul, 1.64mmol) in toluene (3ml) was
added to lithium dicyclohexylamide (362mg, 1.93mmol) under glove bag conditions.
35 The suspension was stirred for 10mins then added to a mixture of D43 (570mg,
1.49mmol) and bis(dibenzylideneacetone) palladium (0) (43mg, 0.074mmol). Tri(*tert*-

butyl)phosphine (18ul, 0.074mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and chromatography eluting with 0-90% EtOAc/petroleum ether gave the title compound as a yellow oil (395mg). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 7.29 (4H, m), 4.07 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.46 (2H, s), 2.61 (2H, m), 2.12 (2H, dd), 1.58 (6H, s), 1.46 (9H, s), 1.29 (6H, d). MS (ES): MH⁺ 405.

Description 48

2-{4-[(3*R*,5*S*)-4-[(1,1-Dimethylethyl)oxy]carbonyl]-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)methyl}phenyl}-2-methylpropanoic acid (D48)

A mixture of D47 (395mg, 0.978mmol) and lithium hydroxide monohydrate (82mg, 1.95mmol) in water (5ml) and 1,4-dioxane (10ml) was stirred at room temperature for 3 days. The solvents were removed *in vacuo* and the residue dissolved in water. The solution was washed with ether, acidified to pH4 with 1M HCl then extracted with DCM (x2). The combined organics were dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a yellow foam (316mg). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 7.35 (4H, m), 4.11 (2H, br), 3.71 (2H, br), 2.67 (2H, br), 2.17 (2H, br), 1.61 (6H, s), 1.46 (9H, s), 1.33 (6H, br d). MS (ES): MH⁺ 391, (M-H⁺) 389.

Description 49

Ethyl (2*E*)-3-(5-formyl-2-pyridinyl)-2-propenoate (D49)

A mixture of 2-bromo-5-formylpyridine (500mg, 2.6mmol), methyl acrylate (0.6ml, 6.5mmol), tri-(*o*-tolyl)phosphine (80mg, 0.26mmol), allyl palladium (II) chloride dimer (47mg, 0.13mmol) and sodium acetate (1.08g, 8mmol) in DMF (10ml) was heated at 170°C in a microwave reactor for 0.75h. The reaction mixture was filtered through Celite[®] then diluted with DCM and water. The organic phase was dried, concentrated *in vacuo* and purified by chromatography to give the title compound as a white solid (50mg). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 10.14 (1H, s), 9.09 (1H, d), 8.19 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.08 (1H, d), 3.85 (3H, s). MS (ES): MH⁺ 192.

Description 50

Phenylmethyl (2*S*)-4-[(1*E*)-3-(ethyloxy)-3-oxo-1-propen-1-yl]-3-pyridinyl)methyl}-2-methyl-1-piperazinecarboxylate (D50)

The title compound was prepared from D49 and phenylmethyl (2*S*)-2-methyl-1-piperazinecarboxylate using a method similar to that described for D6

Description 51

(2E)-3-{5-[[[(3S)-3-methyl-4-[[[(phenylmethyl)oxy]carbonyl]-1-piperazinyl)methyl]-2-pyridinyl]-2-propenoic acid (D51)

- 5 The title compound was prepared from D50 using a method similar to that described for D48 although the reaction time was 3h.

Description 52

Phenylmethyl (2S)-4-[[6-[(1E)-3-{4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl]-3-oxo-1-propen-1-yl]-3-pyridinyl)methyl]-2-methyl-1-piperazinecarboxylate (D52)

- 10 The title compound was prepared from D51 and D5b using a method similar to that described for D37.

Description 53

- 15 **1,1-Dimethylethyl (2S)-4-[(2-chloro-4-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]phenyl)methyl]-2-methyl-1-piperazinecarboxylate (D53)**

- The title compound was prepared from methyl (3-chloro-4-formylphenyl)acetate (Epple, R. *et al*, PCT Int. Appl. WO2005116000) and 1,1-dimethylethyl (2S)-2-methyl-1-piperazinecarboxylate hydrochloride using a method similar to that described for D6 with the addition of triethylamine (1.1eq) to the reaction mixture and
20 a reaction time of ~3days.

Description 54

- 25 **{3-Chloro-4-[[[(3S)-4-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl}acetic acid (D54)**

The title compound was prepared from D53 using a method similar to that described for D48 with a reaction time of 4h.

Description 55

- 30 **1,1-Dimethylethyl (2S)-4-[[2-chloro-4-(2-{4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl]-2-oxoethyl}phenyl)methyl]-2-methyl-1-piperazinecarboxylate (D55)**

The title compound was prepared from D54 and D5b using a procedure similar to that described for D37 with the reaction carried out under an argon atmosphere.

- 35 **Description 56**

N-(3-Fluorophenyl)-4-piperidinamine hydrochloride (D56)

3-Fluoroaniline (28.38ml, 0.296mol) was added to a solution of 4-oxo-1-piperidine carboxylate (60g, 0.302mol) in 1,2-DCE (600ml) and the mixture stirred for 15mins. Sodium tri(acetoxy)borohydride (83g, 0.392mol) was added gradually over 5mins and the mixture stirred for 5.5hrs then poured into a mixture of 2MHCl (100ml), water (200ml) and ice (1l). The phases were separated and the aqueous phase extracted with DCM (200ml). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated to give a pale yellow solid which was dissolved in MeOH (400ml) and treated with 2M HCl (100ml). The resulting solution was stirred at 60°C overnight. 5M HCl (100ml) was added and heating continued for a further 7h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give a yellow oily solid. This was recrystallised from MeOH/EtOAc to give two batches of the title compound (42.6g & 17.0g). These batches were then recrystallised from IMS/EtOAc and the resulting batches were dried *in vacuo* at 50°C to give the title compound (49.0g total). δ_H (MeOD, 250MHz) 7.54 (1H, q), 7.24 (2H, m), 7.15 (1H, t), 3.89 (1H, m), 3.54 (2H, d), 3.11 (2H, t), 2.24 (2H, d), 2.01 (2H, m).

Description 57

1,1-Dimethylethyl 4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D57)

Sodium triacetoxymborohydride (NaBH(OAc)₃ 74g, 0.35mol) was added to a stirred solution of 1,1-Dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (50g, 0.25mol) and 3-Fluoroaniline (24ml, 0.25mol) in isopropyl acetate (i-PrOAc, 500ml) and the slurry stirred overnight.

Description 58

N-(3-Fluorophenyl)-4-piperidinamine (D58)

Water (250ml) was added to the slurry formed in D57, the mixture stirred and warmed to 30-35°C and the layers separated.

5M Aqueous sulphuric acid (75ml) was added and the mixture stirred at 50-55°C for 5h. Water (250ml) was added, the mixture cooled to 30-35°C and the layers separated.

The aqueous solution was diluted with *tert*-butylmethyl ether (TBME, 250ml), the mixture was stirred for 1min and basified to pH 12-14 by cautious addition of 32%w/w aqueous NaOH (140g, 100ml), keeping the temperature between 30 and 35°C. The layers were separated and the aqueous extracted with fresh TBME (250ml). The combined organic extracts were washed at 25 to 35°C with 20%w/v aq. NaCl (200ml)

the aqueous layer separated off and the organic solution distilled down at atmospheric pressure to a final volume of about 200ml and cooled to 50°C.

Iso-octane (250ml) was added slowly at 45-50°C and the heating bath was removed and the reaction mixture cooled to 20-25°C. The solution was stirred at 20-25°C
5 overnight. Iso-octane (250ml) was added, the slurry heated to 40°C and distilled *in vacuo* down to a final volume of 250ml maintaining the temperature between 30 and 40°C. The final slurry was cooled to 0-5°C (in ice-water), stirred for 40min, filtered, the solids washed with iso-octane (2 x 100ml) and dried *in vacuo* at 44°C for 3hrs to
10 give the title product (33.5g). δ_H (DMSO- d_6 , 400MHz) 7.04 (1H, q), 6.40 (1H, m), 6.31 (1H, m), 6.23 (1H, m), 5.77 (1H, d), 3.50 – 2.60 (1H br s), 3.23 (1H, m), 2.93 (2H, m), 2.55 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.20 (2H, m).

Description 59

{4-[[{(3S)-4-[(1,1-Dimethylethyl)oxy]carbonyl}-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl}acetic acid (D59)
15

[4-(Bromomethyl)phenyl]acetic acid (75g, 0.33mol) was added to 4-methyl-2-pentanone (MIBK, 750ml), cooled to 7°C and the chiral piperazine (1,1-dimethylethyl (2S)-2-methyl-1-piperazinecarboxylate, 72g, 0.36mol) added in one portion. The slurry was cooled to 5°C and diisopropylethylamine (DIPEA, 112ml, 0.64mol) added
20 drop-wise over 21 min keeping the temperature below 5°C. Following this addition, the slurry was stirred at 3°C overnight. Sodium hydroxide (1M, 750ml) was added, the reaction mixture adjusted to 21°C and the layers allowed to separate. The reaction vessel was washed with water (250ml) and the aqueous layer returned to the reaction vessel. Fresh MIBK (375ml) was added and the mixture stirred the mixture
25 was acidified to about pH 5 by addition of concentrated hydrochloric acid. The contents of the vessel were stirred vigorously for 5min, the phases were separated and the aqueous extracted with more MIBK (2 x 375ml) adjusting the pH of the aqueous layer to 5.1-5.3 each time. The organic phases were combined (approx 1.5litres) and 500ml of solvent removed. The reaction mixture was then cooled to
30 room temperature overnight and an additional 500ml of solvent removed to leave a final volume of 600ml (8vol) giving a dry solution of the title product.

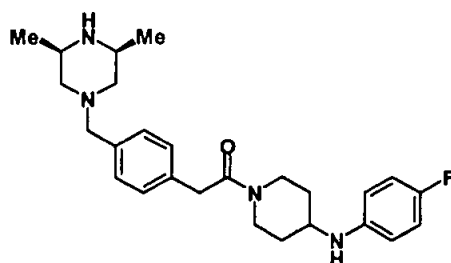
Description 60

1,1-Dimethylethyl (2S)-4-[[4-(2-{4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]phenyl)methyl]-2-methyl-1-piperazinecarboxylate
35

Carbonyldiimidazole (CDI, 53g, 0.33mol) was added to the dry solution from D59 (cooled to room temperature) in two portions with 15min after each addition. The resulting mixture was warmed to 62°C and stirred for 15min. D58 (63.5g, 0.33mol) was added in one portion causing a minor exothermic reaction warming the contents to 68°C. The mixture was cooled to 62°C and stirred for 2h then cooled to 0°C over 2hr and held at 0°C overnight. The final slurry was filtered, the solids washed with ice-cold MIBK (3 x 75ml), dried *in vacuo* at 50°C overnight to give the title product (142g). δ_H (CDCl₃, 500MHz) 1.08 (1H, m), 1.23 (3H, d), 1.35 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.95 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.57 (1H, d), 2.73 (1H, d), 2.89 (1H, m), 3.10 (2H, m), 3.37 (1H, d), 3.40 (1H, m), 3.50 (1H, d), 3.60 (1H, br s), 3.73 (2H, s), 3.77 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.51 (1H, m), 6.24 (1H, m), 6.31 (1H, m), 6.38 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.27 (2H, m).

Example 1

1-[(4-[(3*R*,5*S*)-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)acetyl]-*N*-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E1)



A mixture of D4 (149mg, 0.438mmol) and 1,1-dimethylethyl (2*R*,6*S*)-2,6-dimethyl-1-piperazinecarboxylate (94mg, 0.438mmol) in 1,2-DCE (3ml) was stirred for 5mins at room temperature. Sodium tri(acetoxy)borohydride (139mg, 0.66mmol) was added and the mixture was stirred for 3h then saturated aq. NaHCO₃ solution was added. The mixture was stirred for 15mins then extracted with EtOAc. The combined extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to give the crude product which was purified by chromatography. Elution with 20-90% EtOAc/pentane gave 1,1-dimethylethyl (2*R*,6*S*)-4-[(4-(2-[(4-fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl)-2-oxoethyl) phenyl)methyl]-2,6-dimethyl-1-piperazinecarboxylate (143mg). δ_H (CDCl₃, 400MHz) 1.06 (1H, m), 1.27 (6H, d), 1.30 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.93 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.12 (2H, dd), 2.59 (2H, d), 2.88 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.38

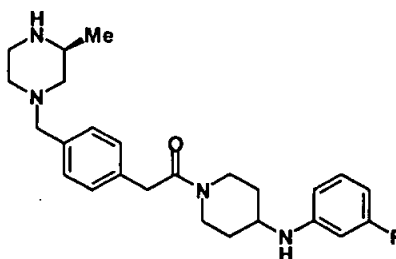
(1H, m), 3.45 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.86 (1H, m), 4.07 (2H, m), 4.50 (1H, m), 6.50 (2H, m), 6.87 (2H, t), 7.20 (2H, m), 7.31 (2H, d). MS (ES): MH^+ 539

This whole was dissolved in 2:1 DCM/TFA and stirred for 1h. The mixture was concentrated and the free base title compound was isolated using an Isolute SCX cartridge. δ_H ($CDCl_3$, 400MHz) 1.01 (6H, d), 1.06 (1H, m), 1.29 (1H, m), 1.62 (2H, t), 1.93 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.74 (2H, d), 2.83-2.94 (3H, m), 3.12 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.86 (1H, m), 4.51 (1H, m), 6.55 (2H, m), 6.86 (2H, t), 7.20 (2H, m), 7.26 (2H, d). MS (ES): MH^+ 439

This whole was converted to the dihydrochloride salt of the title compound (104mg).

Example 2

N-(3-Fluorophenyl)-1-[(4-[[[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl]acetyl]-4-piperidinamine (E2)



A mixture of D8 (115mg, 0.3mmol), polymer-supported DCC (270mg, 1.7mmol/g, 0.45mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (55mg, 0.36mmol) in 2:1 DMF/DCM (3ml) was treated with D5b (58mg, 0.3mmol) and stirred overnight. Scavenger resins (PS-trisamine, PS-isocyanate and Si-carbonate) together with DCM (~3ml) were added. The mixture was stirred for ~2h and then filtered and concentrated. Chromatography (0-60% EtOAc/pentane) gave phenylmethyl (2S)-4-[[4-(2-{4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl]-2-oxoethyl}phenyl)methyl]-2-methyl-1-piperazinecarboxylate (81.6mg). MS (ES): MH^+ 559

This whole was hydrogenated in MeOH (~5ml) with 10% Pd/C catalyst (~20mg) for 2h. Chromatography (0-20% MeOH/DCM) gave the title compound (29.6mg). δ_H ($CDCl_3$, 400MHz) 7.26 (2H, d), 7.20 (2H, m), 7.06 (1H, q), 6.36 (1H, m), 6.31 (1H, m), 6.25 (1H, m), 4.52 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.66 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.41 (1H, m), 2.84-3.16 (6H, m), 2.76 (2H, d), 2.03-2.13 (2H, m), 1.94 (1H, m), 1.78 (1H, t), 1.34 (1H, m), 1.05 (4H, m). MS (ES): MH^+ 425

This whole was treated with 1.1 eq of 1M HCl in Et_2O to give a hydrochloride salt of the title compound (25mg). MS (ES): MH^+ 425

Example 2: Alternative method (A)***N*-(3-fluorophenyl)-1-[(4-[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-4-piperidinamine (E2)**

A solution of D19 (83.01g, 0.158mol) in DCM (900ml) was split into two portions and
5 each cooled to 0°C and treated with TFA (100ml). After stirring for 0.5h at 0°C the
reactions were warmed to room temperature and stirred for 3.25h. The solvent was
removed *in vacuo* and the residues combined and partitioned between DCM and 2M
NaOH solution. The aqueous phase was re-extracted with DCM (x2) and the
10 combined organics were then washed with 2M NaOH and brine. The organics were
dried and concentrated *in vacuo* to give an off-white solid. The NaOH phase was re-
extracted with DCM, which was dried and concentrated to give a further batch of
white foam. The two batches were combined to give the title compound as an off-
white solid (66.94g). MS (ES): MH⁺ 425.

15 This material (66.22g, 0.156mmol) was dissolved in EtOAc (1.7l) at 45-50°C to give
an homogenous pale yellow solution which was then cooled to room temperature
and flushed with argon. 1M HCl in Et₂O (156ml, 0.156M) was added with vigorous
stirring and after a further 15mins, the resultant creamy-white precipitate was
collected by filtration under a blanket of argon. This was washed with further EtOAc
20 (0.8l) and partially dried on the filter under a blanket of argon for 15mins. The solid
was further dried at 80°C *in vacuo* to give the hydrochloride salt of the title compound
(58.95g). MS (ES): MH⁺ 425.

Example 2: Alternative method (B)***N*-(3-fluorophenyl)-1-[(4-[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-4-piperidinamine (E2)**

A mixture of D60 (20g, 0.038mol) and 1M Sulfuric acid (80ml, 4vol) was heated to
55°C ± 3°C and the slurry stirred for 90min. The solution was cooled to 25°C and
extracted with i-PrOAc (100ml, 5vol). The sulphuric acid solution was diluted with
30 fresh i-PrOAc (100ml, 5vol) and the mixture basified to pH 12-14 by slow addition of
32% w/w sodium hydroxide (23g, 1.15wt), keeping the temperature between 20°C
and 30°C. The aqueous layer was separated, extracted twice more with i-PrOAc (2 x
100ml) and the combined organic extracts washed with 20%w/v aqueous NaCl
(60ml, 3vol).

35 The organic solution was distilled down at atmospheric pressure to a final volume of
200ml and diluted with fresh i-PrOAc (100ml, 5vol). The solution was heated to

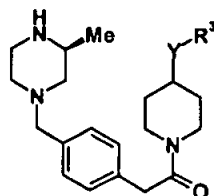
reflux, filtered hot through a filter paper and distilled down at atmospheric pressure to a final volume of 200ml. The solution was then cooled slowly over 1h to 30°C and the resulting slurry was cooled to 5°C and stirred for 45min. The solid was collected by filtration, washed with chilled i-PrOAc (2 x 2vol) and dried *in vacuo* overnight to give the title product (12.63g). δ_H (CDCl₃, 400MHz) 7.27 (2H, d), 7.20 (2H, m), 7.06 (1H, q), 6.37 (1H, m), 6.32 (1H, m), 6.25 (1H, m), 4.52 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.61 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.41 (1H, m), 3.12 (1H, m), 2.81-2.94 (4H, m), 2.73 (2H, m), 1.92-2.06 (3H, m), 1.65 (1H, m), 1.30 (1H, m), 1.07 (1H, m), 0.99 (3H, d).

10

The following examples, E3-E11, were prepared from D8 and the amines indicated in the table using methods similar to that described for Example 2, although MP-carbonate was used in place of Si-carbonate in the amide formation step and palladium black was used in place of 10%Pd/C in the deprotection step.

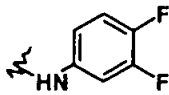
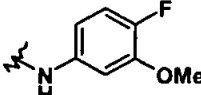
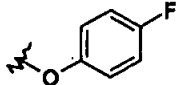
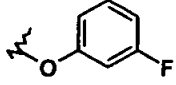
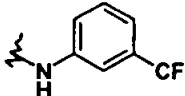
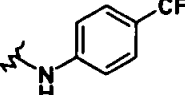
15

Compounds possess the general structure:



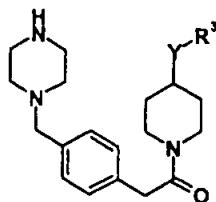
Where YR³ is exemplified in the table below

<u>Example</u>	<u>Amine Precursor</u>	<u>Compound</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
3	D2	N-(4-Fluorophenyl)-1-[(4-{[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl}-phenyl)acetyl]-4-piperidinamine (E3)		425
4	D10b	3-({1-[(4-{[(3S)-3-Methyl-1-piperazinyl]methyl}phenyl)acetyl]-4-piperidinyl}amino)benzonitrile (E4)		432
5	D11b	4-({1-[(4-{[(3S)-3-Methyl-1-piperazinyl]methyl}phenyl)acetyl]-4-piperidinyl}amino)benzonitrile		432

		(E5)		
6	D9b	<i>N</i> -(3,4-Difluorophenyl)-1-[(4-[(3 <i>S</i>)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl}phenyl)acetyl]-4-piperidinamine (E6)		443
7	D12b	<i>N</i> -[4-Fluoro-3-(methyloxy)phenyl]-1-[(4-[(3 <i>S</i>)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl}phenyl)acetyl]-4-piperidinamine (E7)		455
8	D15	(3 <i>S</i>)-1-[(4-(2-{4-[(4-Fluorophenyl)oxy]-1-piperidinyl)-2-oxoethyl}phenyl)methyl]-3-methylpiperazine (E8)		426
9	D14	(3 <i>S</i>)-1-[(4-(2-{4-[(3-Fluorophenyl)oxy]-1-piperidinyl)-2-oxoethyl}phenyl)methyl]-3-methylpiperazine (E9)		426
10	D21	1-[(4-[(3 <i>S</i>)-3-Methyl-1-piperazinyl]methyl}phenyl)acetyl]- <i>N</i> -[3-(trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidinamine (E10)		475
11	D23	1-[(4-[(3 <i>S</i>)-3-Methyl-1-piperazinyl]methyl}phenyl)acetyl]- <i>N</i> -[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidinamine (E11)		475

The following example, E12, was prepared from D26 and the amine indicated in the table using a method similar to that described for Example 2, although MP-carbonate was used in place of Si-carbonate in the amide formation step and palladium black was used in place of 10%Pd/C in the deprotection step.

Compounds possess the general structure:



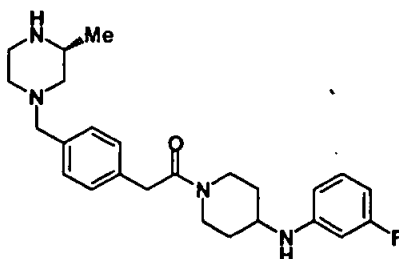
Where YR³ is exemplified in the table below

<u>Example</u>	<u>Amine Precursor</u>	<u>Compound</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
12	D5b	<i>N</i> -(3-Fluorophenyl)-1-[[4-(1-piperazinylmethyl)phenyl]acetyl]-4-piperidinamine (E12)		411

5

Example 13

N-(3-Fluorophenyl)-1-[(4-[[[(3*R*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl]acetyl]-4-piperidinamine (E13)



- 10 A solution of D29 (136mg, 0.24mmol) was hydrogenated in MeOH (5ml) with palladium black catalyst (68mg) for 0.75h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give a pale yellow crude oil which was purified by chromatography. Elution with 0-10% (2M NH₃ in MeOH)/DCM gave the title compound as a colourless oil (38mg). δ_H (CDCl₃, 400MHz) 7.27 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.07 (1H, q), 6.37 (1H, m),
- 15 6.31 (1H, m), 6.25 (1H, d), 4.52 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.62 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.42 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.90 (4H, m), 2.75 (2H, m), 2.00 (4H, m), 1.69 (1H, t), 1.30 (1H, m), 1.06 (1H, m), 1.02 (3H, d). MS (ES): MH⁺ 425.

This whole was treated with 1.1 eq of 1M HCl in Et₂O to give a hydrochloride salt of the title compound (41mg). MS (ES): MH⁺ 425.

20

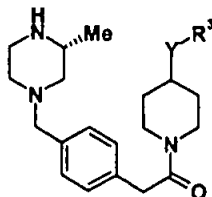
The following examples, E14-E20, were prepared from D28 and the amines indicated in the table using methods similar to that described for Example 2, although MP-

607

carbonate was used in place of Si-carbonate in the amide formation step and palladium black was used in place of 10%Pd/C in the deprotection step.

Compounds possess the general structure:

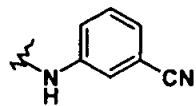
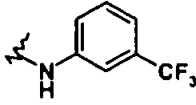
5



Where YR³ is exemplified in the table below

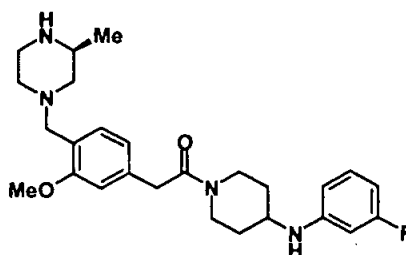
10

<u>Example</u>	<u>Amine Precursor</u>	<u>Compound</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
14	D9b	<i>N</i> -(3,4-Difluorophenyl)-1-[(4- {[(3 <i>R</i>)-3-methyl-1- piperazinyl]methyl}phenyl)acetyl]- 4-piperidinamine (E14)		443
15	D15	(3 <i>R</i>)-1-[(4-(2-{4-[(4- Fluorophenyl)oxy]-1-piperidinyl)- 2-oxoethyl}phenyl)methyl]-3- methylpiperazine (E15)		426
16	D14	(3 <i>R</i>)-1-[(4-(2-{4-[(3- Fluorophenyl)oxy]-1-piperidinyl)- 2-oxoethyl}phenyl)methyl]-3- methylpiperazine (E16)		426
17	D31	4-({1-[(4-[(3 <i>R</i>)-3-Methyl-1- piperazinyl]methyl}phenyl)acetyl]- 4-piperidinyl}oxy)benzonitrile (E17)		433
18	D11b	4-({1-[(4-[(3 <i>R</i>)-3-Methyl-1- piperazinyl]methyl}phenyl)acetyl]- 4-piperidinyl}amino)benzonitrile (E18)		432

19	D10b	3-({1-[(4-{[(3 <i>R</i>)-3-Methyl-1-piperazinyl]methyl}phenyl)acetyl]-4-piperidinyl}amino)benzonitrile (E19)		432
20	D21	1-[(4-{[(3 <i>R</i>)-3-Methyl-1-piperazinyl]methyl}phenyl)acetyl]- <i>N</i> -[3-(trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidinamine (E20)		475

Example 21

***N*-(3-Fluorophenyl)-1-[(3-(methyloxy)-4-{[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl}phenyl)acetyl]-4-piperidinamine (E21)**



5

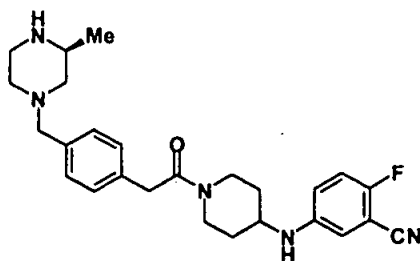
A solution of D37 (42mg, 0.075mmol) in DCM (5ml) was treated with TFA (1.3ml) and the reaction was stirred at room temperature under argon. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between DCM and water. The aqueous was basified to pH14 with 2M NaOH solution then extracted with EtOAc (x3). The combined organics were dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a colourless oil (20mg). δ_H (CDCl₃, 250MHz) 7.27 (1H, d), 7.07 (1H, q), 6.79 (2H, m), 6.22-6.41 (3H, m), 4.52 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.65 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.40 (1H, m), 3.14 (1H, m), 2.79-2.97 (6H, m), 1.92-2.22 (4H, m), 1.77 (1H, m), 1.27 (1H, m), 1.07 (1H, m), 1.02 (3H, d). MS (ES): MH⁺ 455.

15 This whole was treated with 1M HCl in Et₂O (40ul) to give a hydrochloride salt of the title compound as a cream solid (14mg). MS (ES): MH⁺ 455.

Example 22

2-Fluoro-5-({1-[(4-{[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl}phenyl)acetyl]-4-piperidinyl}amino)benzonitrile (E22)

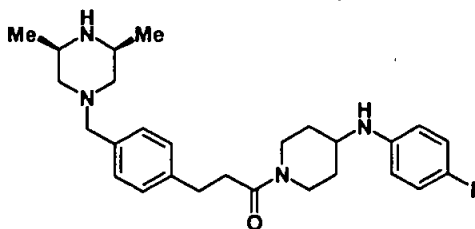
20



- To a solution of D40 (133mg, 0.24mmol) in DCM (4ml) cooled in an ice bath was added TFA (1ml). The mixture was stirred for 1h then warmed to room temperature and stirred for 2h. The solvent was removed *in vacuo* and purification by chromatography eluting with 0-10% (2M NH₃ in MeOH)/DCM followed MDAP gave the title compound as a clear solid (58.5mg). δ_H (CDCl₃, 400MHz) 7.31 (2H, d), 7.21 (2H, d), 7.07 (2H, m), 7.00 (1H, m), 5.38 (1H, d), 3.94 (1H, m), 3.55 (2H, s), 3.49 (4H, m), 2.81-2.98 (5H, m), 2.75 (2H, m), 2.02 (3H, m), 1.69 (1H, t), 1.46 (2H, m), 1.00 (3H, d). MS (ES): MH⁺ 450.
- 10 This whole was dissolved in DCM and treated with 1M HCl in Et₂O (143ul) to give a hydrochloride salt of the title compound (75mg). MS (ES): MH⁺ 450.

Example 23

- 15 **1-[3-(4-[(3*R*,5*S*)-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl)propanoyl]-*N*-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E23)**



- To a mixture of D41 (100mg, 0.282mmol) and 1,1-dimethylethyl (2*R*,6*S*)-2,6-dimethyl-1-piperazinecarboxylate (61mg, 0.283mmol) in 1,2-DCE (5ml) was added sodium tri(acetoxy)borohydride (90mg, 0.423mmol) and the mixture stirred at room temperature overnight. Saturated aq. NaHCO₃ solution was added, the mixture was stirred for 15mins and then extracted with EtOAc. The combined extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to give the crude product which was purified by chromatography eluting with 0-100% EtOAc/pentane to give 1,1-dimethylethyl (2*R*,6*S*)-4-[[4-(3-(4-[(4-fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl)-3-oxopropyl)phenyl]methyl]-2,6-dimethyl-1-piperazinecarboxylate. MS (ES): MH⁺ 553
- 20
- 25

This whole was dissolved in 2:1 DCM/TFA (3ml) and stirred for 1.5h. The mixture was concentrated and the title compound (100mg) was isolated using an Isolute SCX

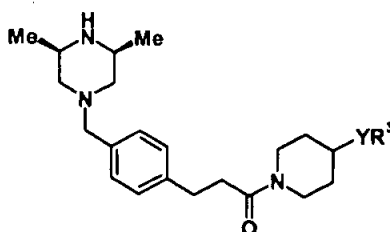
cartridge. δ_H ($CDCl_3$, 400MHz) 7.23 (2H, d), 7.17 (2H, d), 6.88 (2H, t), 6.53 (2H, m), 4.52 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.42 (4H, m), 3.09 (1H, m), 2.94 (4H, m), 2.83 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.63 (2H, m), 2.03 (2H, m), 1.59 (2H, t), 1.29 (1H, m), 1.17 (1H, m), 1.02 (6H, d). MS (ES): MH^+ 453.

- 5 This whole was dissolved in DCM and treated with 1M HCl in Et_2O (243ul) to give hydrochloride salt of the title compound (98mg). MS (ES): MH^+ 453.

The following example, E24, was prepared from D42 using a method similar to that described for Example 23.

10

Compounds possess the general structure:



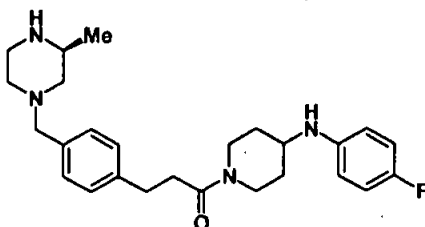
- 15 Where YR^3 is exemplified in the table below

Example	Compound	YR^3	MH^+
24	1-[3-(4-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl)propanoyl]- <i>N</i> -(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E24)		453

Example 25

N-(4-Fluorophenyl)-1-[3-(4-[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl)propanoyl]-4-piperidinamine (E25)

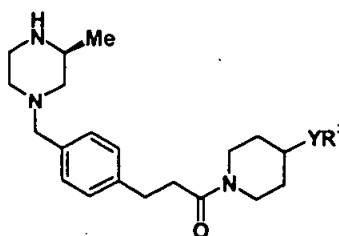
20



- To a mixture of D41 (100mg, 0.282mmol) and phenylmethyl (2S)-2-methyl-1-piperazinecarboxylate (66mg, 0.281mmol) in 1,2-DCE (5ml) was added sodium tri(acetoxy)borohydride (90mg, 0.423mmol) and the mixture stirred at room temperature overnight. Saturated aq. NaHCO₃ solution was added, the mixture was stirred for 15mins and then extracted with EtOAc. The combined extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to give the crude product which was purified by chromatography eluting with 0-100% EtOAc/pentane to give phenylmethyl (2S)-4-[[4-(3-{4-[(4-fluorophenyl)amino]-1-piperidiny]-3-oxopropyl}phenyl)methyl]-2-methyl-1-piperazinecarboxylate. MS (ES): MH⁺ 572
- 10 This whole was hydrogenated in MeOH (5ml) with 10% Pd/C catalyst (20mg) for 2.5h. The mixture was filtered, concentrated and purified by MDAP to give the title compound (69mg). δ_H (CDCl₃, 400MHz) 7.24 (2H, d), 7.17 (2H, s), 6.88 (2H, t), 6.53 (2H, m), 4.51 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.43 (4H, m), 3.09 (1H, m), 2.73-2.98 (8H, m), 2.63 (2H, t), 1.96-2.06 (5H, m), 1.27 (1H, m), 1.15 (1H, m), 1.00 (3H, d). MS (ES):
- 15 MH⁺ 439.
- This whole was treated with 1M HCl in Et₂O (174ul) to give a hydrochloride salt of the title compound (69mg). MS (ES): MH⁺ 439.

- The following example, E26, was prepared from D42 using a method similar to that described for Example 25.

Compounds possess the general structure:



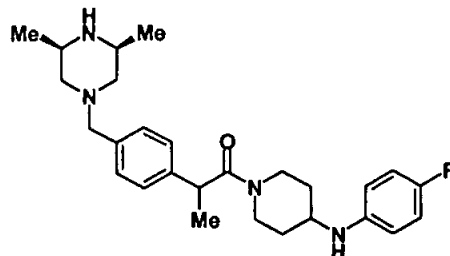
Where YR³ is exemplified in the table below

25

Example	Compound	YR ³	MH ⁺
26	N-(3-Fluorophenyl)-1-[3-(4-[[[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl]propanoyl]-4-piperidinamine (E26)		439

Example 27

1-[2-(4-[(3*R*,5*S*)-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl)propanoyl]-*N*-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E27)

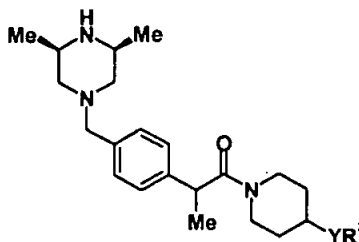


5

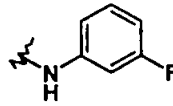
A mixture of D46 (100mg, 0.27mmol), polymer-supported DCC (310mg, 1.3mmol/g, 0.40mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (50mg, 0.324mmol) in 2:1 DMF/DCM (3ml) was treated with D2 (51mg, 0.26mmol) and the mixture stirred overnight. Scavenger resins (PS-*tris*amine, PS-isocyanate and Si-carbonate) together with DCM (~3ml) were added. The mixture was stirred for ~3h and then filtered and concentrated to give 1,1-dimethylethyl (2*R*,6*S*)-4-[(4-(2-{4-[(4-fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl}-1-methyl-2-oxoethyl)phenyl)methyl]-2,6-dimethyl-1-piperazinecarboxylate. MS (ES): MH^+ 553. This whole was dissolved in DCM (2ml) and TFA (1ml) then stirred for 1.5h. The solvents were removed *in vacuo* and the residue re-evaporated from toluene and ether. Purification using an Isolute SCX cartridge eluting with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH gave the title compound. MS (ES): MH^+ 453. This whole was dissolved in DCM and treated with 1.1eq 1M HCl in ether to give a hydrochloride salt of the title compound (122mg). MS (ES): MH^+ 453.

20 The following example, E28, was prepared from D46 and D5b using a method similar to that described for Example 27.

Compounds possess the general structure:

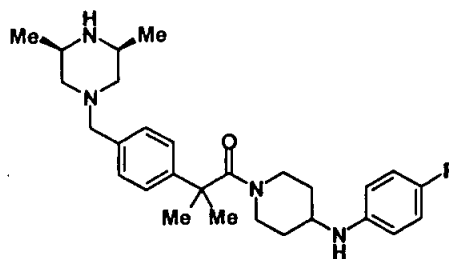


25 Where YR^3 is exemplified in the table below

Example	Compound	YR ³	MH ⁺
28	1-[2-(4-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl]methyl}phenyl)propanoyl]- <i>N</i> -(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E28)		453

Example 29

1-[2-(4-[(3*R*,5*S*)-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl]methyl}phenyl)-2-methylpropanoyl]-*N*-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E29)



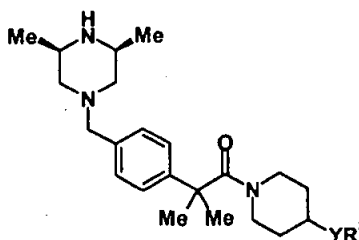
5

A mixture of D48 (100mg, 0.256mmol), polymer-supported DCC (296mg, 1.3mmol/g, 0.385mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (18mg, 0.128mmol) in 1:4 DMF/DCM (5ml) was treated with D2 (50mg, 0.256mmol) and the mixture stirred overnight. Scavenger resins (PS-*tris*amine, PS-isocyanate and Si-carbonate) were added, the mixture was shaken for 2h and then filtered and concentrated to give 1,1-dimethylethyl (2*R*,6*S*)-4-[[4-(2-{4-[(4-fluorophenyl)amino]-1-piperidinyl]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}phenyl)methyl]-2,6-dimethyl-1-piperazinecarboxylate, MS (ES): MH⁺ 567. This whole was treated with 4M HCl in 1,4-dioxane (2ml) for 1h. The solvents were removed *in vacuo* to give the dihydrochloride salt of the title compound (115mg). MS (ES): MH⁺ 467.

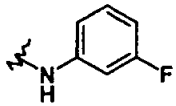
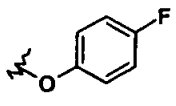
15

The following examples, E30-E31, were prepared from D48 and the amine precursor indicated in the table using methods similar to that described in Example 29.

20 Compounds possess the general structure:

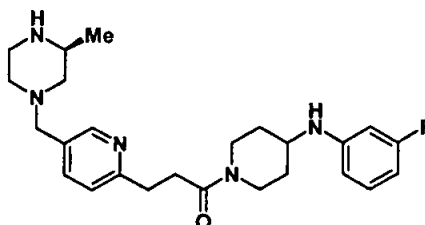


Where YR³ is exemplified in the table below

<u>Example</u>	<u>Amine Precursor</u>	<u>Compound</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
30	D5b	1-[2-(4-[[[(3R,5S)-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl)-2-methylpropanoyl]-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E30)		467
31	D15	(3R,5S)-1-[[4-(2-{4-[(4-Fluorophenyl)oxy]-1-piperidinyl)-1,1-dimethyl-2-oxoethyl]phenyl]methyl]-3,5-dimethylpiperazine (E31)		468

Example 32

5 **N-(3-Fluorophenyl)-1-[3-(5-[[[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]-2-pyridinyl]propanoyl]-4-piperidinamine (E32)**



A solution of D52 (47mg, 0.082mmol) was hydrogenated in MeOH (4ml) with palladium black catalyst (23mg) for 1.5h. The reaction mixture was worked up and purified by chromatography to give the title compound (4mg). δ_H (CDCl₃, 400MHz)
 10 8.42 (1H, d), 7.57 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 7.08 (1H, q), 6.26-6.41 (3H, m), 4.50 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.46 (2H, m), 3.15 (3H, m), 2.81-2.98 (6H, m), 2.73 (2H, d), 2.05 (3H, m), 1.67 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.06 (1H, m), 1.02 (3H, d). MS (ES): MH⁺ 440.

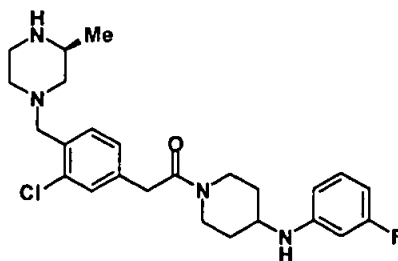
This whole was converted to a hydrochloride salt of the title compound (4mg).

15

Example 33

1-[(3-Chloro-4-[[[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl]acetyl]-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine (E33)

70



To a solution of D55 (156mg, 0.28mmol) in DCM (20ml) was added TFA (5ml). The mixture was stirred for at room temperature for 6h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between DCM and water. The aqueous layer was
5 basified to pH14 with concentrated NaOH solution then extracted with DCM (x3). The combined organics were dried (MgSO₄) and concentrated to give the title compound as a colourless oil (118mg). δ_H (CDCl₃, 400MHz) 7.43 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.09 (2H, m), 6.38 (1H, td), 6.33 (1H, dd), 6.26 (1H, m), 4.52 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.62 (1H, m), 3.57 (2H, s), 3.44 (1H, m), 3.16 (1H, m), 2.91 (4H, m), 2.77 (2H, m),
10 2.07 (3H, m), 1.78 (1H, t), 1.33 (1H, m), 1.15 (1H, m), 1.02 (3H, d). MS (ES): MH⁺ 459/461

This whole was dissolved in MeOH and treated with 1M HCl in Et₂O (0.28ml) to give a hydrochloride salt of the title compound (106mg). MS (ES): MH⁺ 459/461.

15

GPR38 FLIPR functional agonist assay protocol

24 hours prior to assay, CHO-K1 cells stably expressing the GPR38 receptor were
20 seeded (10,000 cells/well) into poly-D-lysine coated 384-well black-wall, clear-bottom microtitre plates (Greiner). On the day of assay, media was aspirated from cell plates using a cell washer (leaving 10ul of media). Cells were immediately loaded with loading buffer [Tyrodes (Elga water + 145mM NaCl + 5mM KCl + 20mM HEPES + 10mM glucose + 1mM MgCl₂) + 1.5mM CaCl₂ + 0.714mg/ml Probenicid
25 (predissolved in 1 M NaOH) + 0.25mM brilliant black + 2uM Fluo 4 dye], and incubated at 37.5°C for 1 hour.

Plates were then assayed on a FLuorometric Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices).

Master compound plates were prepared in 100% DMSO. A top concentration of 3mM was used (giving 12μM final concentration in assay) and this was serially diluted 1 in
30 4. 1ul from the master plate was transferred to a daughter plate, to which 50μl of

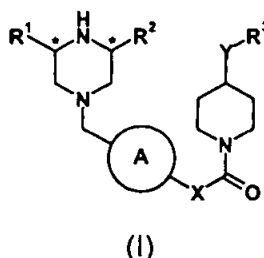
compound dilution buffer (Tyrodes + 1mg/ml BSA + 1.5mM CaCl₂) was added. In the FLIPR, 10ul of test compound was added to the cells and changes in fluorescence measured over a 1 minute timeframe. Maximum change in fluorescence over baseline was used to determine agonist response and concentration response curves were constructed, using a 4-parameter logistic equation.

5

Exemplified compounds of the invention have a pEC₅₀ > 6.5 in the FLIPR assay,

Claims

- 5 1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein:

- A is phenyl or a 6-membered heteroaryl ring, optionally substituted with halogen, C₍₁₋₄₎alkyl or C₍₁₋₄₎alkoxy;
- R¹ and R² are independently H or C₍₁₋₄₎ alkyl;
- R³ is optionally substituted phenyl or optionally substituted 5 or 6 membered heteroaryl;
- X is (CR⁴R⁵)_n;
- 15 n is 1 or 2;
- Y is NH, O or CH₂;
- R⁴ and R⁵ are independently selected from hydrogen and C₍₁₋₄₎ alkyl.
2. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:
- 20 A is phenyl or pyridyl;
- R¹ is hydrogen or methyl;
- R² is hydrogen or methyl;
- R³ is optionally substituted phenyl;
- Y is NH or O;
- 25 X is (CR⁴R⁵)_n;
- n is 1 or 2; and
- R⁴ and R⁵ are independently hydrogen or methyl.
3. A compound according to any one of claims 1 to 2 wherein the
- 30 (piperazinyl)methylene substituent and X are para- to each other across ring A.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein R¹ and R² are other than hydrogen and the piperazine C* carbons have the 3*R*,5*S*-configuration.

5. A compound selected from:

- 5 1-[(4-[[[(3*R*,5*S*)-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl]acetyl]-*N*-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine
N-(3-Fluorophenyl)-1-[(4-[[[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl]acetyl]-4-piperidinamine
N-(4-fluorophenyl)-1-[(4-[[[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]-phenyl]acetyl]-4-10 piperidinamine
3-((1-[(4-[[[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl]acetyl]-4-piperidinyl)amino)benzonitrile
4-((1-[(4-[[[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl]acetyl]-4-piperidinyl)amino)benzonitrile
- 15 *N*-(3,4-difluorophenyl)-1-[(4-[[[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]-phenyl]acetyl]-4-piperidinamine
N-[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]-1-[(4-[[[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl]acetyl]-4-piperidinamine
(3*S*)-1-[(4-(2-{4-[(4-fluorophenyl)oxy]-1-piperidinyl}-2-oxoethyl)phenyl)methyl]-3-20 methylpiperazine
(3*S*)-1-[(4-(2-{4-[(3-fluorophenyl)oxy]-1-piperidinyl}-2-oxoethyl)phenyl)methyl]-3-methylpiperazine
1-[(4-[[[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl]acetyl]-*N*-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidinamine
- 25 1-[(4-[[[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl]acetyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidinamine
N-(3-fluorophenyl)-1-[(4-(1-piperazinylmethyl)phenyl]acetyl]-4-piperidinamine
N-(3-fluorophenyl)-1-[(4-[[[(3*R*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl]acetyl]-4-piperidinamine
- 30 *N*-(3,4-difluorophenyl)-1-[(4-[[[(3*R*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl]acetyl]-4-piperidinamine
(3*R*)-1-[(4-(2-{4-[(4-fluorophenyl)oxy]-1-piperidinyl}-2-oxoethyl)phenyl)methyl]-3-methylpiperazine
(3*R*)-1-[(4-(2-{4-[(3-fluorophenyl)oxy]-1-piperidinyl}-2-oxoethyl)phenyl)methyl]-3-35 methylpiperazine

- 4-({1-[(4-[(3R)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl}-4-piperidinyl)oxy)benzonitrile
- 4-({1-[(4-[(3R)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl}-4-piperidinyl)amino)benzonitrile
- 5 3-({1-[(4-[(3R)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl}-4-piperidinyl)amino)benzonitrile
- 1-[(4-[(3R)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidinamine
- N-(3-fluorophenyl)-1-[(3-(methyloxy)-4-[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-4-piperidinamine
- 10 2-fluoro-5-({1-[(4-[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl}-4-piperidinyl)amino)benzonitrile
- 1-[3-(4-[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]propanoyl]-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine
- 15 1-[3-(4-[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]propanoyl]-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine
- N-(4-fluorophenyl)-1-[3-(4-[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]propanoyl]-4-piperidinamine
- N-(3-fluorophenyl)-1-[3-(4-[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]propanoyl]-4-piperidinamine
- 20 1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]propanoyl]-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine
- 1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]propanoyl]-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine
- 25 1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]-2-methylpropanoyl]-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine
- 1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]-2-methylpropanoyl]-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine
- (3R,5S)-1-[[4-(2-{4-[(4-fluorophenyl)oxy]-1-piperidinyl}-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)phenyl]methyl]-3,5-dimethylpiperazine
- 30 N-(3-fluorophenyl)-1-[3-(5-[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)-2-pyridinyl]propanoyl]-4-piperidinamine
- 1-[(3-Chloro-4-[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine
- 35 N-(2-fluorophenyl)-1-[(4-[(3R)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl)phenyl]acetyl]-4-piperidinamine

N-(3-fluorophenyl)-1-[(5-[[[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]-2-pyridinyl)acetyl]-4-piperidinamine

2-[(1-[(4-[[[(3*R*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl)acetyl]-4-piperidinyl]amino)benzonitrile

- 5 2-fluoro-4-[(1-[(4-[[[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]methyl]phenyl)acetyl]-4-piperidinyl]amino)benzonitrile hydrochloride

6. Use of a compound according to any one of claims 1 to 5 for the treatment of conditions or disorders mediated by GPR38 receptors.

10

7. Use according to claim 6, wherein the condition or disorder is gastroesophageal reflux disorders, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, constipation, intestinal pseudo-obstruction, paralytic ileus following surgery or other manipulation, emesis, gastric stasis or hypomotility caused by various diseases such as diabetes and/ or by the administration of other drugs, Crohn's disease, colitis, cachexia associated with advanced diseases such as cancer and/or the treatment thereof, appetite/metabolism related cachexia and other disorders such as incontinence.

15

- 20 8. Use of a compound according to any one of claims 1 to 5 to manufacture a medicament for use in the treatment of conditions or disorders mediated by GPR38 receptors.

9. Use according to claim 8, wherein the condition or disorder are gastroesophageal reflux disorders, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, constipation, intestinal pseudo-obstruction, paralytic ileus following surgery or other manipulation, emesis, gastric stasis or hypomotility caused by various diseases such as diabetes and/ or by the administration of other drugs, Crohn's disease, colitis, cachexia associated with advanced diseases such as cancer and/or the treatment thereof, appetite/metabolism related cachexia and other disorders such as incontinence.

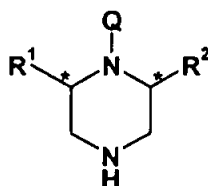
25

30

10. A process for the preparation of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 5 when A is phenyl and X is CH₂ which comprises

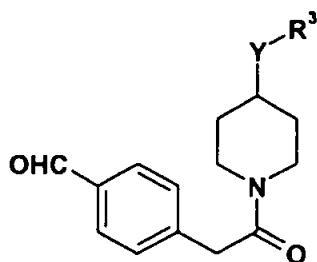
35

a) reacting of a compound of formula (II)



(II)

wherein R¹ and R² are as defined for formula (I) and Q is hydrogen or a suitable
5 nitrogen protecting group with a compound of formula (III)



(III)

wherein Y and R³ are as defined for formula (I), in reaction conditions suitable for a
reductive alkylation, in a suitable solvent; and

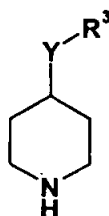
10

b) thereafter optionally carrying out one or more of the following reactions:

1. Converting one compound of formula (I) into another compound of formula (I);
2. Removing any protecting group;
- 15 3. Forming a suitable pharmaceutical acceptable salt or solvate of the compound so formed.

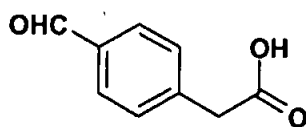
11. A process for the preparation of a compound of formula (III), which process
comprises reacting a compound of formula (IV)

20



(IV)

wherein R³ and Y are as defined in relation to formula (I) in claim 1, with a compound
of formula (V)



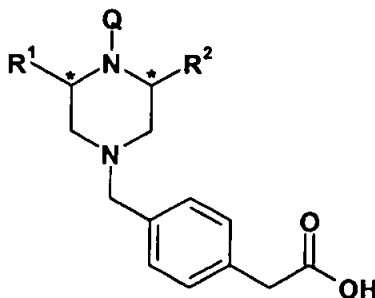
(V)

in the presence of a suitable coupling reagent.

5

12. A process for the preparation of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 5 when A is phenyl and X is CH₂ which comprises

10 a) reacting a compound of formula (VI),



(VI)

wherein R¹ and R² are as defined in relation to formula (I) and Q is hydrogen or a suitable nitrogen protecting group with a compound of formula (IV) in the presence of a suitable coupling reagent, in a suitable solvent; and

15

b) thereafter optionally carrying out one or more of the following reactions:

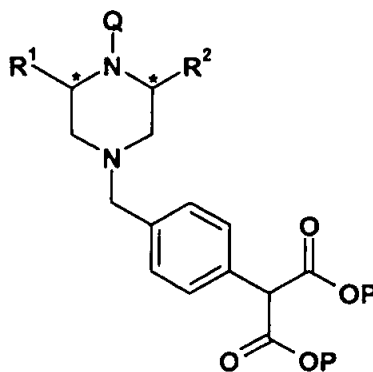
1. Converting one compound of formula (I) into another compound of formula (I);

20 2. Removing any protecting group; or

3. Forming a suitable pharmaceutical acceptable salt or solvate of the compound so formed.

13. A process for the preparation of a compound of formula (VI), which comprises hydrolysis and decarboxylation of a compound of formula (VII)

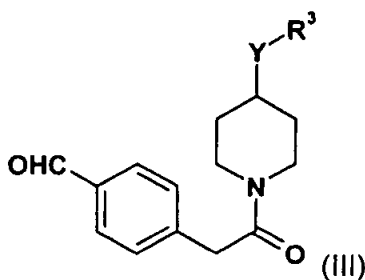
25



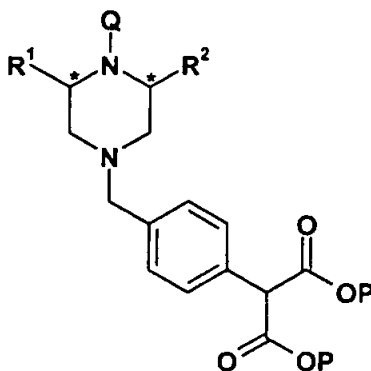
(VII).

wherein R^1 , R^2 , and Q are as defined in claim 12 and P is a suitable alkyl group.

- 5 14. A compound of formula (III), (VI) or (VII) wherein R^1 , R^2 , R^3 and Y are as defined in relation to formula (I) in claim 1, Q is hydrogen or a suitable nitrogen protecting group and P is a suitable alkyl group

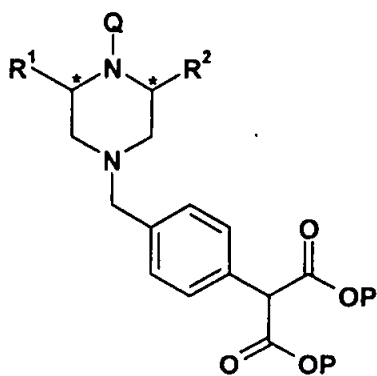


(III)



(VI)

29



(VII).

15. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one
5 of claims 1 to 5.
16. A process for the preparation of a pharmaceutical composition according to claim 15.
- 10 17. A method of treatment for conditions or disorders in mammals including humans which can be mediated via the GPR-38 receptors.

PCT

80

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference JEG/PB61519	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/007390	International filing date (day/month/year) 24/07/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26/07/2005
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

BENZYLPIPERAZINE DERIVATES AND THEIR MEDICAL USE

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to benzyloperazine derivatives such as compounds of formula (I), which have activity as agonists of the GPR38 receptor and the use of such compounds or pharmaceutical compositions thereof in the preparation of medicaments suitable for the treatment of gastrointestinal disorders.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D401/10 A61K31/496 A61P1/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/85694 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 15 November 2001 (2001-11-15) cited in the application page 1, lines 14,15 page 3, line 14 examples 14-16 claim 37 -----	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 February 2007

Date of mailing of the international search report

01/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, Wolfgang

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 6, 7 and 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0185694	A	15-11-2001	AU 5337401 A	20-11-2001
			BG 107243 A	31-07-2003
			CA 2408288 A1	15-11-2001
			CN 1440390 A	03-09-2003
			CZ 20023646 A3	15-10-2003
			EP 1294695 A2	26-03-2003
			JP 2003532710 T	05-11-2003
			MX PA02010896 A	06-09-2004
			SK 15822002 A3	04-05-2004

COMPUESTOS

La presente invención se refiere a nuevos derivados de bencilpipérazina que tienen actividad farmacológica, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de diferentes trastornos.

El GPR38 es un receptor acoplado a proteína G, caracterizado por 7 dominios transmembranales, con alta afinidad por el péptido motilina [Feighner et al., *Science* 1999, 284, 2184], lo que sugiere que la motilina endógena ejerce toda su actividad o la mayor parte de ella por este receptor.

La motilina es un péptido de 22 aminoácidos que se encuentra en grandes cantidades en células de tipo endocrinas del tracto gastrointestinal, y especialmente en las zonas de duodeno-yeyuno. Se sabe que durante el ayuno el péptido está asociado con el inicio de la actividad del complejo de migración de la Fase III en el estómago [Boivin et al., *Dig. Dis. Sci.* 1992, 37, 1562], lo que sugiere una función en los mecanismos de actividad procinética. La motilina también es liberada del intestino durante la alimentación, alimentación falsa, distensión gástrica o por aplicación oral o intravenosa de nutrientes [Christofides et al., *Gut* 1979, 20, 102; Bormans et al., *Scand. J. Gastroenterol.* 1987, 22, 781], lo que sugiere papeles adicionales para este péptido en la modulación de los modelos de motilidad durante la alimentación.

Se sabe que en los animales o en el hombre, la motilina aumenta la motilidad gastrointestinal, y promueve el vaciado gástrico y la propulsión intestinal en la dirección anal, tanto durante las condiciones de ayuno como de alimentación. Se cree que esta actividad se debe principalmente al favorecimiento de al menos la función excitatoria colinérgica del intestino [Van Assche et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 267], que quizás también implica la activación del nervio vago [Mathis & Malbert, *Am. J. Physiol.* 1998, 274, G80]. Además, las concentraciones más altas de motilina provocan directamente una contracción pequeña del músculo [Van Assche et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 267].

Se ha mostrado que la eritromicina antibiótica mimetiza la actividad gastrointestinal de la motilina, además de sus propiedades antibióticas previamente descritas [véase Peeters, en *Problems of the Gastrointestinal Tract in Anaesthesia* Ed., Herbert MK et al. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999, pp 39-51]. Más recientemente, se ha mostrado que la eritromicina activa el receptor GPR38,

confirmando su capacidad para mimetizar la función de la motilina [Carreras et al., *Analyt. Biochem.* 2002, 300, 146]. Además, la disponibilidad de este agonista no peptídico del receptor de la motilina ha permitido al menos realizar algunos estudios clínicos para examinar el potencial clínico de los agonistas del receptor de motilina.

- 5 Estos estudios han demostrado sistemáticamente una capacidad para aumentar el vaciado gástrico en diferentes afecciones asociadas con la gastroparesis, tales como la dispepsia funcional y la gastroparesis diabética. Además, se ha mostrado que la eritromicina aumenta la presión del esfínter esofágico inferior en el hombre, que junto con el aumento del vaciado gástrico, sugieren una función en el
- 10 tratamiento de los trastornos de reflujo gastroesofágico (RGE). Finalmente, la eritromicina se ha usado para promover la actividad de propulsión gastrointestinal, encontrándose utilidad clínica en el tratamiento de la pseudoobstrucción y en afecciones con la motilidad clónica afectada [Peeters, en *Problems of the Gastrointestinal Tract in Anaesthesia* Ed., Herbert MK et al. Springer-Verlag, Berlin,
- 15 Heidelberg 1999, pp 39-51].

- Por consiguiente, se espera que los agonistas en el receptor GPR38 mimeticen la actividad de la motilina y tengan utilidad clínica en el tratamiento de trastornos gastrointestinales asociados con la hipomotilidad, especialmente los trastornos funcionales del intestino tales como el RGE, la dispepsia funcional (DF) y
- 20 el síndrome del intestino irritable (SII). Los compuestos también serán útiles para el tratamiento de otras afecciones GI en las que se conoce la causa y en las que la motilidad GI es menor. Dichas afecciones incluyen el estreñimiento, producido por diferentes enfermedades tales como las asociadas con la neuropatía y/o por la administración de otros fármacos, pseudoobstrucción intestinal, íleo paralítico
- 25 después de cirugía o algunas otras manipulaciones, estasis gástrica o hipomotilidad producida por diferentes enfermedades tales como la diabetes y/o por la administración de otros fármacos. Es interesante que la capacidad de la motilina o eritromicina para activar el nervio vago, la asociación de este nervio con los cambios en el comportamiento alimentario [p. ej., Furness et al., *Auton. Neurosci.*
- 30 2001, 92, 28] y la situación cromosómica de GPR38 [basado en Ensembl: 13q21.1 (58.46 - 59.46 Mb)] en los marcadores (D13S257- 13q14.11 a D13S258 en 13q21.33) de un locus asociado con la obesidad [Feitosa et al, *Am. J. Hum. Genet.* 2002, 70, 72] también sugieren que los agonistas activos en el receptor GPR38, además de promover la motilidad gastrointestinal, facilitarán los comportamiento

alimentarios, al menos en los pacientes en los que se encuentra algún grado de supresión del apetito o caquexia. Dicha actividad indica que los agonistas en este receptor encontrarán utilidad clínica en el tratamiento de síntomas asociados, por ejemplo, con el tratamiento del cáncer o por la presencia del propio cáncer.

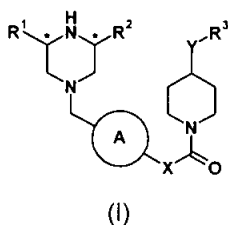
- 5 Además de la capacidad de los agonistas del receptor de motilina para promover la motilidad gastrointestinal, la asociación del polimorfismo del gen de la motilina con la enfermedad de Crohn [Annese et al., *Dig. Dis. Sci.* 1998, 43, 715-710] y los cambios en la densidad del receptor de motilina durante la colitis [Depoortere et al., *Neurogastroenterol. Motil.* 2001, 13, 55] sugieren una utilidad de
10 los agonistas en el receptor de la motilina para el tratamiento de afecciones inflamatorias del intestino en general.

- Finalmente, también se ha encontrado GPR38 en regiones fuera del tracto gastrointestinal. Estas zonas incluyen la pituitaria, tejido adiposo, vejiga urinaria y determinadas zonas del cerebro. Los anterior sugiere la utilidad clínica para
15 promover la función pituitaria, tal como la liberación de secretagogos de la hormona del crecimiento, la presencia en el tejido adiposo sugiere otra vez una función en el control del peso corporal, y la presencia en la vejiga urinaria sugiere una función de los agonistas en este receptor en el tratamiento de la incontinencia. La presencia de GPR38 en el cerebro apoya las utilidades gastrointestinales y alimentarias ya
20 mencionadas, pero además sugiere una implicación del receptor en un espectro más amplio de funciones hipotalámicas.

- Los documentos WO9410185, EP838469, WO9823629, DE19805822, y US6165985 reivindican los derivados de eritromicina que se dirigen al GPR38 para usar en trastornos relacionados con la motilidad gastrointestinal. Los documentos
25 WO9921846, WO0185694, WO0168620, WO0168621, y WO0168622 describen una serie de agonistas de tipo moléculas pequeñas del receptor GPR38. Los documentos JP07138284 y EP807639 describen agonistas peptídicos. Los documentos JP09249620, WO02092592, WO05027637, US2005065156 y Li et al., (2004, *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(7) p1704-1708) describen series de
30 agonistas de tipo molécula pequeña.

Ahora se ha encontrado una clase de compuestos estructuralmente nueva que proporcionan agonistas parciales o completos en el receptor GPR38.

Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:



en la que:

A es fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $C_{(1-4)}$ o alcoxi $C_{(1-4)}$;

R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo $C_{(1-4)}$;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

X es $(CR^4R^5)_n$;

n es 1 ó 2;

Y es NH, O o CH_2 ;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo $C_{(1-4)}$.

Cuando R^3 está sustituido puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de halógeno, alquilo $C_{(1-4)}$, alcoxi $C_{(1-4)}$, cicloalquilo $C_{(3-7)}$, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilol, nitro, ciano, fenilo, NH_2 , NHR^8 , NR^8R^9 , $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, $C(O)CF_3$, $C(O)$ -alquilo $C_{(1-4)}$, $C(O)$ -cicloalquilo $C_{(3-7)}$, $C(O)O$ -alquilo $C_{(1-4)}$, $C(O)O$ -cicloalquilo $C_{(3-7)}$, $OC(O)$ -alquilo $C_{(1-4)}$, $OC(O)$ -cicloalquilo $C_{(3-7)}$, $CONH_2$, $CONHR^8$, $CONR^8R^9$, SOR^9 , SO_2R^9 , OSO_2R^9 , OSO_2CF_3 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^8 , $SO_2NR^8R^9$, en los que R^8 y R^9 pueden ser iguales o diferentes y representan alquilo $C_{(1-4)}$, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno.

El término "alquilo" como un grupo o parte de un grupo, p. ej., alcoxi o hidroxialquilo, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado en todas las formas isómeras. La expresión "alquilo $C_{(1-4)}$ " se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido antes, que contiene al menos 1, y como mucho 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, o *terc*-butilo. Los ejemplos de dichos grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

Tal como se usa en esta memoria, el término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I) y el término "halógeno-" se refiere al halógeno:

fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

El término "heteroarilo" representa un anillo insaturado de 5 ó 6 miembros, que comprende uno o más heteroátomos. Cuando el término heteroarilo representa un grupo de 5 miembros, contiene un heteroátomo seleccionado entre O, N o S y
5 opcionalmente puede contener de 1 a 3 átomos de nitrógeno adicionales. Cuando el heteroarilo representa un grupo de 6 miembros, contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Los ejemplos de dichos anillos de heteroarilo de 5 ó 6 miembros incluyen pirrolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo,
10 pirazinilo, piridazinilo y triazinilo.

En una realización de la invención,

A es fenilo o piridilo;

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno o metilo;

15 R³ es fenilo opcionalmente sustituido;

Y es NH o O;

X es (CR⁴R⁵)_n;

n es 1 ó 2; y

R⁴ y R⁵ son de forma independiente hidrógeno o metilo.

20 En otra realización de la invención,

A es fenilo;

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno o metilo

R³ es fenilo opcionalmente sustituido;

25 Y es NH o O; y

X es (CR⁴R⁵)_n;

n es 1 ó 2; y

R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno.

30 Cuando R³ es fenilo sustituido, puede estar sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados de fluoro, ciano, trifluorometilo y metoxi.

En una realización adicional de la invención el sustituyente (piperazinil)metileno y X están en para entre sí en el anillo A.

En algunos de los compuestos de fórmula (I), dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, hay átomos de carbono quirales, tales como el átomo de

carbono marcado con un "*", y por lo tanto los compuestos de fórmula (I) pueden existir como estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos tales como las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula (I), incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, tales como racematos. Las diferentes formas estereoisómeras se pueden separar o resolver entre sí por métodos convencionales o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoselectiva o asimétrica convencional. Los compuestos preferidos de fórmula (I), en la que R¹ y R² son ambos metilo, son aquellos en los que los carbonos de la piperazina C* tienen la configuración *cis*.

Comentario [s1]: Si R4 y R5 son diferentes entonces también tenemos otro estereocentro. P. ej. R4=H y R5=Me. ¿Es necesario algún comentario?

Algunos compuestos de esta memoria pueden existir en diferentes formas tautómeras y se debe entender que la invención abarca todas dichas formas tautómeras.

Comentario [s2]: ¿Es necesario incluir alguna afirmación para los compuestos monometílicos? Se discutió esto y se decidió que no eran necesarios comentarios, ya que si R1=H y R2=Me entonces ambos enantiómeros son activos.

Los compuestos adecuados de la invención son:

1-[(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina (E1)

N-(3-fluorofenil)-1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinamina (E2)

N-(4-fluorofenil)-1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}-fenil)acetil]-4-piperidinamina (E3)

3-({1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinil}amino)-benzonitrilo (E4)

4-({1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinil}amino)-benzonitrilo (E5)

N-(3,4-difluorofenil)-1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}-fenil)acetil]-4-piperidinamina (E6)

N-[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]-1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinamina (E7)

(3S)-1-[(4-(2-{4-[(4-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil}-2-oxoetil)fenil]metil}-3-metilpiperazina (E8)

(3S)-1-[(4-(2-{4-[(3-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil}-2-oxoetil)fenil]metil}-3-metilpiperazina (E9)

1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina (E10)

1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-4-

piperidinamina (E11)

N-(3-fluorofenil)-1-[[4-(1-piperazinilmetil)fenil]acetil]-4-piperidinamina (E12)

N-(3-fluorofenil)-1-[[4-[[{(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil]acetil]-4-

piperidinamina (E13)

5 N-(3,4-difluorofenil)-1-[[4-[[{(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil]acetil]-4-

piperidinamina (E14)

(3R)-1-[[4-(2-[4-[(4-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]-2-oxoetil)fenil]metil]-3-

metilpiperazina (E15)

(3R)-1-[[4-(2-[4-[(3-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]-2-oxoetil)fenil]metil]-3-

10 metilpiperazina (E16)

4-[[1-[[4-[[{(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil]acetil]-4-

piperidinil]oxi]benzonitrilo (E17)

4-[[1-[[4-[[{(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil]acetil]-4-

piperidinil]amino]benzonitrilo (E18)

15 3-[[1-[[4-[[{(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil]acetil]-4-

piperidinil]amino]benzonitrilo (E19)

1-[[4-[[{(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil]acetil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-4-

piperidinamina (E20)

N-(3-fluorofenil)-1-[(3-(metiloxi)-4-[[{(3S)-3-metil-1-

20 piperazinil]metil}fenil]acetil]-4-piperidinamina (E21)

2-fluoro-5-[[1-[[4-[[{(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil]acetil]-4-

piperidinil]amino]benzonitrilo (E22)

1-[3-(4-[[{(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil]propanoil]-N-(4-

fluorofenil)-4-piperidinamina (E23)

25 1-[3-(4-[[{(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil]propanoil]-N-(3-

fluorofenil)-4-piperidinamina (E24)

N-(4-fluorofenil)-1-[3-(4-[[{(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil]propanoil]-4-

piperidinamina (E25)

N-(3-fluorofenil)-1-[3-(4-[[{(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil]propanoil]-4-

30 piperidinamina (E26)

1-[2-(4-[[{(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil]propanoil]-N-(4-

fluorofenil)-4-piperidinamina

1-[2-(4-[[{(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil]propanoil]-N-(3-

fluorofenil)-4-piperidinamina (E28)

1-[2-(4-[[[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)-2-metilpropanoil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina (E29)

1-[2-(4-[[[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)-2-metilpropanoil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E30)

5 (3R,5S)-1-[[4-(2-[4-(4-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil)-1,1-dimetil-2-oxoetil]fenil]metil]-3,5-dimetilpiperazina (E31)

N-(3-fluorofenil)-1-[3-(5-[[[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]-2-piridinil]propanoil)-4-piperidinamina (E32)

10 1-[[[(3-Cloro-4-[[[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E33)

N-(2-fluorofenil)-1-[[4-[[[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina

N-(3-fluorofenil)-1-[[5-[[[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]-2-piridinil]acetil]-4-piperidinamina

15 2-[[1-[[4-[[[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinil]amino)benzonitrilo

hidrocloruro de 2-fluoro-4-[[1-[[4-[[[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinil]amino)benzonitrilo

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos de
20 los mismos. Se apreciará que para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas resultarán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, p.ej., ácido
25 clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas
30 estequiométricas y no estequiométricas posibles.

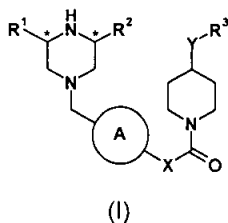
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina, y, si se obtienen en forma cristalina, opcionalmente pueden estar hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos o solvatos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades

PB61519

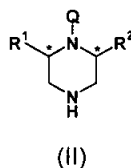
9

variables de agua y/o disolvente.

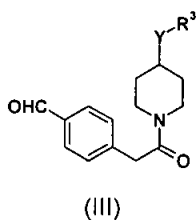
En un aspecto adicional, esta invención proporciona procedimientos para preparar un compuesto de fórmula (I)



en la que A es fenilo y X es CH₂ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el que el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como terc-butiloxycarbonilo (BOC) o benciloxycarbonilo (CBZ), con un compuesto de fórmula (III)



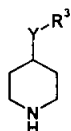
en la que Y y R³ son como se definen en la fórmula (I), usando condiciones de reacción adecuadas para una alquilación reductora, por ejemplo, en presencia de un agente de reducción tal como tri(acetoxi)borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado

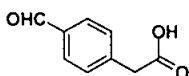
farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en la que R³ e Y son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V)



(V)

en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (III) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un derivado activado de un compuesto de fórmula (V), tal como un cloruro de ácido, usando métodos generales descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418.

Los compuestos de fórmula (IV), en la que Y = NH, se pueden preparar por una reacción de alquilación reductora que implica hacer reaccionar un derivado de anilina adecuado con una piperidin-4-ona protegida de forma adecuada, tal como 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ona, en presencia de un agente de reducción tal como tri(acetoxi)borohidruro de sodio, en un disolvente tal como dicloroetano, seguido de eliminación del grupo protector de nitrógeno por técnicas convencionales como se describe a continuación.

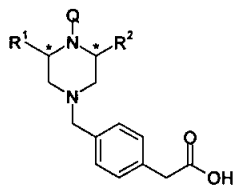
Los compuestos de fórmula (IV), en la que Y = NH, también se pueden preparar por una reacción de arilación que implica hacer reaccionar un haluro de arilo adecuado con una 4-aminopiperidina protegida de forma adecuada, tal como (1-*tert*-butoxicarbonil)-4-aminopiperidina, en presencia de un sistema catalítico adecuado tal como acetato de paladio (II)/BINAP, en un disolvente tal como 1,4-dioxano, seguido de la eliminación del grupo protector de nitrógeno por técnicas

convencionales como se describen a continuación.

Los compuestos de fórmula (IV), en la que $Y = O$, se pueden preparar por una reacción de alquilación que implica hacer reaccionar un derivado de fenol adecuado con una 4-hidroxipiperidina protegida de forma adecuada, tal como 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidina, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, seguido de eliminación del grupo protector de nitrógeno por técnicas convencionales como se describe a continuación.

Los compuestos de fórmula (V) son conocidos o se pueden preparar usando métodos convencionales. Por ejemplo, para el ácido 4-formilfenilacético, por tratamiento del ácido 4-bromometilfenilacético con hexametilentetramina usando métodos similares a los descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p.1194.

La presente invención proporciona un procedimiento adicional para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CH_2 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxycarbonilo (BOC) o benciloxycarbonilo (CBZ), con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado

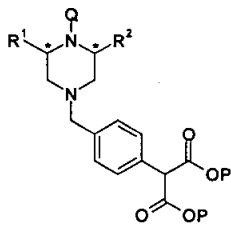
farmacéuticamente aceptable.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CH₂ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, se puede preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un derivado activado de un compuesto de fórmula (VI), tal como un cloruro de ácido, con un compuesto de fórmula (IV) usando métodos generales descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

- Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar por hidrólisis y descarboxilación convencionales de un compuesto de fórmula (VII)



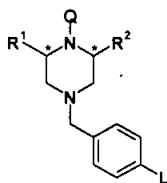
(VII)

- en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como terc-butiloxycarbonilo (BOC) o benciloxycarbonilo (CBZ) y P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo o etilo, usando hidróxido sódico acuoso en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, seguido de acidificación y descarboxilación por calentamiento en un disolvente adecuado tal como tolueno.

- Los compuestos de Fórmula (VII) pueden prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (VIII)

PB61519

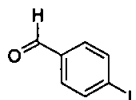
13



(VIII)

en la que R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I), L es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno, por ejemplo bromo, y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), con un malonato de dialquilo adecuado tal como malonato de dietilo con catálisis con paladio en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, a reflujo, usando un método similar al descrito por S.L. Buchwald *et al*, J. Am. Chem. Soc., 2000, vol 122, p1360-1370

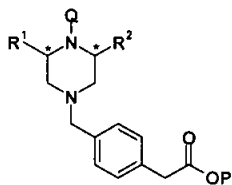
Los compuestos de Fórmula (VIII) pueden prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (IX)



(IX)

en la que L es halógeno, con un compuesto de fórmula (II), usando condiciones de reacción adecuadas para una aminación reductora, por ejemplo, en presencia de un agente de reducción tal como tri(acetoxi)borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

Los compuestos de fórmula (VI) también se pueden preparar por hidrólisis convencional de un compuesto de fórmula (X)

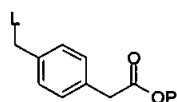


(X)

en la que R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), y P es un grupo alquilo adecuado, tal como metilo, usando una base adecuada tal como hidróxido sódico acuoso, en un disolvente

adecuado tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano.

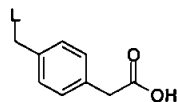
Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (XI),



(XI)

en la que P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo, y L es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, por ejemplo bromo, en presencia de una base adecuada tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida.

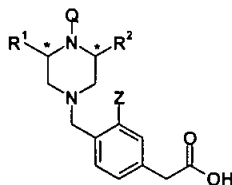
Los compuestos de fórmula (XI) en la que P es metilo se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XII),



(XII)

en la que L es un halógeno tal como bromo, con metanol en presencia de cloruro de trimetilsililo. Los compuestos de fórmula (XII) están disponibles en el comercio.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo sustituido y X es CH₂ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I), Z es alcoxi C₍₁₋₄₎ y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N-diciclohexil-carbodiimida (DCC),

en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

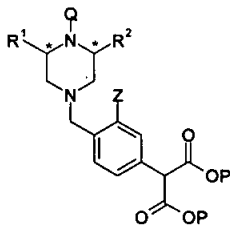
Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

- 5 1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); ..
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

- 10 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo sustituido y X es CH₂ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, se puede preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un derivado activado de un compuesto de fórmula (XIII), tal como un cloruro de ácido, con un compuesto de fórmula (IV) usando métodos generales descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418
- 15 Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- 20 2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar por hidrólisis y descarboxilación convencionales de un compuesto de fórmula (XIV)

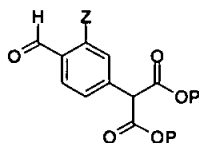


(XIV)

- 25 en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxycarbonilo (BOC) o benciloxycarbonilo (CBZ), Z es alcoxi C₍₁₋₄₎ y P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo o etilo, usando hidróxido sódico acuoso, seguido de acidificación y
- 30

descarboxilación por calentamiento en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano.

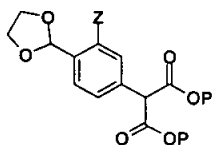
Los compuestos de Fórmula (XIV) pueden prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (XV)



(XV)

en la que Z es alcoxi $C_{(1-4)}$ y P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo o etilo, con un compuesto de fórmula (II) usando condiciones de reacción adecuadas para una aminación reductora, por ejemplo, en presencia de un agente de reducción tal como tri(acetoxi)borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

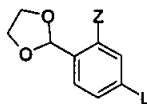
Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar por hidrólisis convencional de un compuesto de fórmula (XVI)



(XVI)

en la que Z es alcoxi $C_{(1-4)}$ y P es alquilo tal como etilo, usando un ácido acuoso adecuado, tal como ácido clorhídrico diluido, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII)



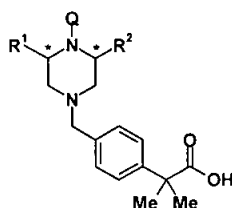
(XVII)

en la que L es halógeno tal como bromo y Z es alcoxi $C_{(1-4)}$, con un malonato de dialquilo adecuado tal como malonato de dietilo, con catálisis de paladio en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano a reflujo, usando un método similar al descrito por S.L. Buchwald *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, vol 122, p1360-1370.

Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar de acuerdo con el

procedimiento descrito por A. Tromelin *et al*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1986, vol 21(5), p397-402.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CMe₂ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII)



(XVIII)

en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxycarbonilo (BOC) o benciloxycarbonilo (CBZ), con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CMe₂ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, se puede preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un derivado activado de un compuesto de fórmula (XVIII), tal como un cloruro de ácido, con un compuesto de fórmula (IV) usando métodos generales descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

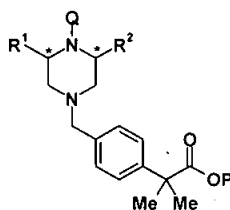
1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula

(I);

2. quitar cualquier grupo protector;

3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

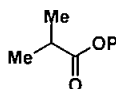
5 Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden preparar por hidrólisis convencional de un compuesto de fórmula (XIX)



(XIX)

10 en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxycarbonilo (BOC) o benciloxycarbonilo (CBZ), y P es un grupo alquilo adecuado, tal como metilo, usando una base adecuada tal como hidróxido de litio acuoso, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano.

15 Los compuestos de fórmula (XIX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XX),



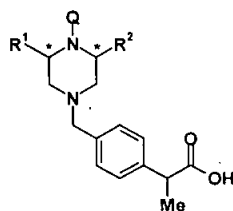
(XX)

20 en la que P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo, usando un procedimiento similar al descrito por J.F. Hartwig *et al*, *J.Am.Chem.Soc.*, 2002, vol 124, p12557-12565. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada tal como di(ciclohexil)amiduro de litio, un sistema catalítico adecuado tal como bis(dibenciliden)paladio (0)/tri(*tert*-butil)fosfina y en un disolvente adecuado tal como tolueno.

25 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CHMe o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXI)

PB61519

19



(XXI)

en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxycarbonilo (BOC) o benciloxycarbonilo (CBZ), con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

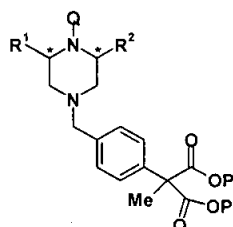
1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CHMe o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se puede preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un derivado activado de un compuesto de fórmula (XXI), tal como un cloruro de ácido, con un compuesto de fórmula (IV) usando métodos generales descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

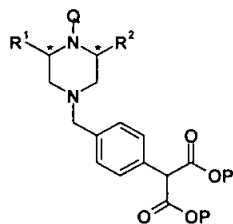
Los compuestos de fórmula (XXI) se pueden preparar por hidrólisis y descarboxilación convencionales de un compuesto de fórmula (XXII)



(XXII)

en la que R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como *terc*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ) y P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo o etilo, usando hidróxido sódico acuoso, seguido de acidificación y descarboxilación por calentamiento en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano.

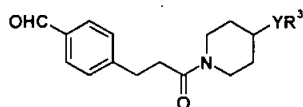
Los compuestos de fórmula (XXII) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en la que R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como *terc*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ) y P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo o etilo, usando condiciones de alquilación habituales. Por ejemplo, reacción con una base adecuada tal como hidruro sódico junto con un agente de metilación adecuado tal como yodometano, en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CH_2H_2 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII)



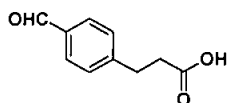
(XXIII)

en la que Y y R³ son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (II) usando condiciones de reacción adecuadas para una aminación reductora, por ejemplo, en presencia de un agente de reducción tal como tri(acetoxi)borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (XXIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIV)



(XXIV)

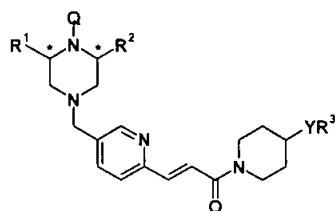
con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (XXIII) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un derivado activado de un compuesto de fórmula (XXIV), tal como un cloruro de ácido, usando métodos generales descritos en J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que A es 2,5-dipiridilo y X es CH₂CH₂ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento comprende la hidrogenación de un compuesto de fórmula (XXV)

PB61519

22



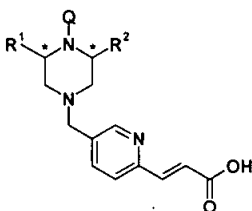
(XXV)

en la que R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I) y Q es un grupo protector adecuado tal como *tert*-butiloxycarbonilo (BOC) o benciloxycarbonilo (CBZ) en presencia de un catalizador adecuado tal como negro de paladio en un disolvente adecuado tal como metanol.

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (XXV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVI)



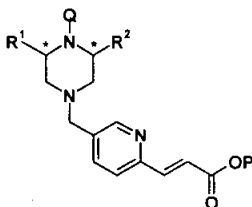
(XXVI)

en la que R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I) y Q es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxycarbonilo (BOC) o benciloxycarbonilo (CBZ), con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N,N' -diciclohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (XXV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un derivado activado de un compuesto de fórmula (XXVI), tal como un cloruro de ácido, usando métodos

generales descritos en J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418.

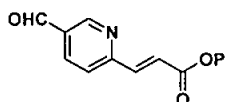
Los compuestos de fórmula (XXVI) se pueden preparar por hidrólisis convencional de un compuesto de fórmula (XXVII)



(XXVII)

en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I), Q es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), y P es un grupo alquilo adecuado, tal como metilo, usando una base adecuada tal como hidróxido de litio acuoso, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano.

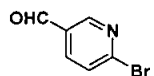
Los compuestos de fórmula (XXVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVIII)



(XXVIII)

en la que P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo, con un compuesto de fórmula (II) usando condiciones de reacción adecuadas para una aminación reductora, por ejemplo, en presencia de un agente de reducción tal como tri(acetoxi)borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

Los compuestos de fórmula (XXVIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIX)



(XXIX)

con un acrilato de alquilo adecuado tal como acrilato de metilo a temperatura elevada, por ejemplo en condiciones de microondas, en presencia de un sistema catalítico adecuado, tal como dimero de cloruro de alil-paladio (II) /tri(o-

tolil)fosfina, y una base adecuada, tal como acetato sódico. Un disolvente adecuado es dimetilformamida.

Los expertos en la técnica apreciarán que puede ser necesario proteger ciertos sustituyentes reactivos durante algunos de los procedimientos anteriores.

5 Pueden usarse las técnicas de protección y desprotección convencionales, tales como las descritas en Greene T. W. Protective groups en Organic Synthesis, New York, Wiley (1981). Por ejemplo, las aminas primarias se pueden proteger en forma de ftalimida, trifluoroacetilo, bencilo, *terc*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o derivados de tritilo. Los grupos de ácido carboxílico pueden protegerse como
10 ésteres. Los grupos aldehídos o cetonas se pueden proteger como acetales, cetales, tioacetales o tiocetales. La desprotección de tales grupos se efectúa utilizando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los grupos protectores tales como *terc*-butiloxicarbonilo pueden eliminarse usando un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético en un disolvente
15 adecuado tal como diclorometano, éter dietílico, 1,4-dioxano, isopropanol o mezclas de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar convencionalmente mediante reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (III), (VI),
20 (VII), (X), (XIII), (XIV), (XVIII), (XIX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXV), (XXVI) y (XXVII) como se han mostrado antes, en las que Y, R¹, R² y R³ son como se han definido para la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector adecuado tal como *terc*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ) y P es un grupo alquilo adecuado tal como etilo. Estos compuestos son útiles como productos intermedios
25 para preparar compuestos de la presente invención.

Comentario [s3]: Es necesario actualizarlas después de la adición de los ejemplos adicionales, mis sugerencias están en rojo. Son todos nuevos en Scifinder

Las potencias y eficacias de los compuestos de esta invención para GPR38 se pueden determinar por ensayo FLIPR llevado a cabo en el receptor clonado humano como se describe en esta memoria. Los compuestos de fórmula (I) han demostrado actividad agonista parcial o total en el receptor GPR38, usando el
30 ensayo funcional de FLIPR (Lector de placa con formación de imagen fluorométrica) descrito en esta memoria.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son, por lo tanto, útiles en el tratamiento de afecciones o trastornos que son mediados por el receptor GPR38. En particular, los compuestos de fórmula (I) y sus

sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de algunos trastornos gastrointestinales tales como trastornos de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, pseudoobstrucción intestinal, íleo paralítico después de cirugía u otra manipulación, emesis, estasis gástrica o hipomotilidad causada por diferentes enfermedades tales como la diabetes y/o por la administración de otros fármacos, enfermedad de Crohn, colitis, caquexia asociada con enfermedades avanzadas tales como el cáncer y/o el tratamiento de las mismas, caquexia relacionada con el apetito/metabolismo y otros trastornos tales como incontinencia (en lo sucesivo denominados "trastornos de la invención").

Debe entenderse que "tratamiento", como se usa en este documento, incluye tanto la profilaxis como el alivio de síntomas establecidos.

De esta manera, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para usar como una sustancia terapéutica, en particular, en el tratamiento de las afecciones o trastornos mediados por el receptor GPR38. En particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para usar como sustancia terapéutica en el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como trastornos de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, pseudoobstrucción intestinal, íleo paralítico después de cirugía u otra manipulación, emesis, estasis gástrica o hipomotilidad causada por diferentes enfermedades tales como la diabetes y/o por la administración de otros fármacos, enfermedad de Crohn, colitis, caquexia asociada con enfermedades avanzadas tales como el cáncer y/o el tratamiento de las mismas, caquexia relacionada con el apetito/metabolismo y otros trastornos tales como la incontinencia. La invención además proporciona un método de tratamiento de afecciones o trastornos en mamíferos, incluyendo seres humanos, que pueden estar mediados por el receptor GPR38, que comprende administrar al enfermo una cantidad terapéuticamente segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de las afecciones o trastornos mediados por el receptor GPR38.

Con el fin de usar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica conforme a la práctica farmacéutica estándar. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, procedimiento que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, habitualmente se destina a la administración oral, parenteral o rectal y, para ello, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infundibles, o supositorios. Generalmente se prefieren las composiciones administrables por vía oral.

Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden estar en forma de unidades de dosificación y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetil-celulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógenofosfato cálcico); lubricantes para fabricar comprimidos (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); y agentes humectantes aceptables (p.ej., sulfato de laurilo y sodio). Los comprimidos se pueden revestir según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (p.ej. jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (p.ej., lecitina o goma arábica), vehículos no acuosos (que pueden

incluir aceites comestibles, p.ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (p.ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico), y, si se desea, agentes saporíferos o colorantes convencionales, sales amortiguadoras del pH y agentes edulcorantes en la medida apropiada. Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para dar liberación controlada del compuesto activo.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas utilizando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, p.ej. en ampollas, o en multidosis, utilizando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril apirogénica, antes de su uso. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, bien puede suspenderse o disolverse en el vehículo. En la preparación de las soluciones, el compuesto puede disolverse para inyectar y esterilizarse por filtración antes de rellenar un vial o ampolla adecuados y sellarlos. Ventajosamente, en el vehículo se disuelven coadyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponantes. Para potenciar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargarla en el vial y separar el agua a vacío. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverlo, y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Pueden formularse lociones con una base acuosa u oleosa y, en general, contendrán también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes

colorantes. Pueden formularse gotas con una base acuosa o no acuosa que también comprenden uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. Pueden contener también un conservante.

- 5 Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

- 10 Los compuestos de la invención también se pueden formular como preparaciones de depósito. Estas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales polímeros o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

- 15 Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden formularse como soluciones para administrar por medio de un dispositivo dosificador o de dosis unitarias o, como alternativa, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para administrar usando un dispositivo de liberación adecuado. De esta manera, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal, o en una forma adecuada para administrar por inhalación o insuflación (a través de la boca o de la nariz).

- 20 Los compuestos de la invención pueden formularse para administración tópica en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, supositorios vaginales, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas oculares, para los oídos o nasales). Pueden formularse pomadas y cremas, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las pomadas para administración oftálmica se pueden fabricar de manera estéril usando componentes esterilizados.

- 30 La composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto que se usa en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de la manera habitual dependiendo de la gravedad de los

trastornos, del peso del paciente y de otros factores similares. Sin embargo, como normal general las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, 1,0 a 500 mg o 1,0 a 200 mg y dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día. Dicha terapia puede prolongarse durante varias semanas o varios meses.

Comentario [s4]: Corregir según convenga

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en preparaciones de combinación. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar combinados con uno o más compuestos con actividad en la reducción del ácido gástrico; uno o más compuestos con actividad en la reducción del reflujo gastroesofágico; uno o más compuestos con actividad en la reducción de la irritación o inflamación esofágica-gástrica, en especial cuando se usa para aliviar la esofagitis erosiva o no erosiva; uno o más compuestos con actividad analgésica; y/o uno o más compuestos con actividad mixta en la motilidad y el dolor.

Los ejemplos de compuestos con actividad en la reducción del ácido gástrico incluyen antagonistas del receptor H₂, antagonistas de la bomba de ácido e inhibidores de la bomba de protones. Los ejemplos de compuestos con actividad en la reducción del reflujo gastroesofágico incluyen agonistas en GABA-B. Los ejemplos de compuestos con actividad analgésica incluyen compuestos activos en los receptores de neuroquinina (NK₁, 2, 3), TRPV1 y canales de sodio. Los ejemplos de los compuestos con actividad mixta en la motilidad y el dolor incluyen antagonistas de CRF₂, antagonistas de 5-HT₃ o octreotido u otras moléculas activas en los receptores sst₂.

Todas las publicaciones, incluyendo, aunque sin limitarse a ello, las patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria, descriptiva se incorporan a la presente por referencia como si cada publicación individual se indicara específica e individualmente incorporada a la presente por referencia como expuesta en su totalidad.

Las siguientes descripciones y ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención.

Condiciones, hardware y software para Sistemas analíticos de CL-EM

Hardware

Bomba de gradiente Agilent 1100

Autoinyector Agilent 1100

Detector Agilent 1100 DAD

Desgasificador Agilent 1100

Estufa Agilent 1100

Controlador Agilent 1100

Espectrómetro de Masas Waters ZQ

5 Sedere Sedex 55, Sedere Sedex 85 o Polymer Labs PL-ELS-2100

Software

Waters Masslynx versión 4.0 SP2

Columna:

La columna usada es una Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 4,6 mm x

10 50 mm. El tamaño de partículas de la fase estacionaria es de 3 µm.

Disolventes

A: Disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,05%

B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%

Método

15 El método genérico usado tiene un tiempo de ejecución de 5 minutos.

Tiempo/min	%B
0	3
0,1	3
4	97
4,8	97
4,9	3
5,0	3

20 4,8 97

Caudal

El método anterior tiene un caudal de 3 ml/min

25 Información de patentes para el sistema preparativo automático de masa dirigida (MDAP) de acceso abierto

Hardware

Los instrumentos preparativos de masa dirigida de acceso abierto consisten en lo siguiente:

30 1 bomba de gradiente Waters 600

1 inyector / colector Waters 2767

1 sistema de gestión de reactivos Waters

1 espectrómetro de masas MicroMass ZQ

1 colector de residuos Gilson Aspec

1 detector de UV de fracciones de Gilson 115

1 sistema de ordenador.

Software

MicroMass MassLynx v4.0

5

Columna:

La columna usada típicamente es una columna Supelco LCABZ++ cuyas dimensiones son 20 mm de diámetro interno por 100 mm de longitud. El tamaño de partículas de la fase estacionaria es 5 µm.

Disolventes

10

A.: Disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,1%

B.: Disolvente orgánico = MeCN: Agua 95:5 + Ácido Fórmico al 0,05%

Disolvente de preparación = MeOH: agua 80:20 + acetato amónico 50 mMol

Disolvente de aclarado de la aguja = MeOH: Agua: DMSO 80:10:10

Métodos

15

Se puede usar uno de cinco métodos, dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés.

Todos tienen un tiempo de ejecución de 15 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado abundante de la columna de 5 minutos y una etapa de re-equilibrado.

20

MDP 1,5-2,2 = 0-30% de B

MDP 2,0-2,8 = 5-30% de B

MDP 2,5-3,0 = 15-55% de B

MDP 2,8-4,0 = 30-80% de B

MDP 3,8-5,5 = 50-90% de B

25

Caudal

Todos los métodos anteriores tienen un caudal de 20 ml/min.

Condiciones usadas para la RMN

Hardware

Bruker 400 MHz Ultrashield

30

Autoinyector Bruker B-ACS60

Consola Bruker Advance 400

Bruker DPX250

Bruker AVANCE 500

Bruker DRX600

Software

Interfase del usuario - RMN Kiosk

Software de control - XWin RMN versión 3.0

Cromatografía

- 5 Salvo que se diga lo contrario, toda la cromatografía se llevó a cabo usando columnas de sílice

Abreviaturas

HCl - ácido clorhídrico, cloruro de hidrógeno

NaHCO₃ - hidrógenocarbonato sódico

- 10 Na₂SO₄ - sulfato sódico

1,2-DCE – 1,2-dicloroetano,

NaOH – hidróxido sódico

DCM – diclorometano

DMF – N,N-dimetilformamida

- 15 THF - tetrahidrofurano

MeOH – metanol,

EtOAc - acetato de etilo

MgSO₄ – sulfato magnésico

NH₃ - amoníaco

- 20 TFA – ácido trifluoroacético

Et₂O - éter dietílico

CDCl₃ – deuterocloroformo

DCC - N,N'-diciclohexilcarbodiimida

BINAP – (±)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno

- 25 **Descripción 1**

4-[(4-Fluorofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D1)

- Una solución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 5 mmol), 4-fluoroanilina (0,56 g, 5 mmol) y ácido acético (0,26 ml, 5 mmol) en 1,2-DCE (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después se añadió tri(acetoxi)borohidruro sódico (1,48 g, 7 mmol) y se continuó agitando durante 24 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y después se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido bruto (1,6 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 6,88 (2H, t), 6,54 (2H, dd), 4,04 (2H, m), 3,35 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,30 (2H, m).
- 30

Descripción 2

***N*-(4-Fluorofenil)-4-piperidinamina (D2)**

Una solución del compuesto D1 (1,6 g) en HCl 2 M (5 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a 60°C durante 24 h. Tras enfriar, la solución se diluyó con agua, se basificó con solución de NaOH 2 M y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,71 g); δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 6,88 (2H, t), 6,54 (2H, dd), 3,30 (1H, m), 3,20 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,62 (2H, ancho), 1,29 (2H, m).

Descripción 3

Ácido (4-formilfenil)acético (D3)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido [4-(bromometil)fenil]acético y hexametilentetramina usando un método similar al descrito en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p,1194.

Descripción 4

4-(2-{4-[(4-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil}-2-oxoetil)benzaldehído (D4)

Una mezcla de D3 (87 mg, 0,53 mmol), D2 (102 mg, 0,53 mmol), hidrocloreuro de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (123 mg, 0,64 mmol), y 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,64 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La DMF se separó a vacío y después se añadieron EtOAc y agua. El producto se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (x2) y salmuera y después se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se separó a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía eluyendo con gradiente de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (149 mg). EM (ES): MH⁺ 341.

Descripción 5a

4-[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D5a)

Una solución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,91 g, 9,53 mmol), 3-fluoroanilina (1,06 g, 9,53 mmol) y ácido acético (0,55 ml, 9,53 mmol) en 1,2-DCE (50 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después se añadió tri(acetoxi)borohidruro sódico (2,82 g, 13,3 mmol), se agitó durante 8 h y después se dejó reposar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y después se

concentró para dar el producto que se purificó por cromatografía en columna. La elución con EtOAc/pentano al 0-40% dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,3 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,08 (1H, q), 6,35 (3H, m), 4,04 (1H, s ancho), 3,65 (1H, s ancho), 3,38 (1H, m), 2,92 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,34 (2H, m).

Descripción 5b

***N*-(3-Fluorofenil)-4-piperidinamina (D5b)**

Una solución de D5a (2,91 g) en HCl 2 M (5 ml) y 1,4-dioxano (40 ml) se calentó a 70°C agitando toda la noche. Tras enfriar, se separó el disolvente a vacío y el residuo se diluyó con NaOH 2 M y se extrajo con EtOAc/BuOH 9:1 (x2). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,33 g); δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,07 (1H, q), 6,33 (3H, m), 3,83 (1H, s ancho), 3,33 (1H, s ancho), 3,12 (2H, m), 2,71 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,30 (2H, m).

Descripción 6

(2S)-4-[(4-Bromofenil)metil]-2-metil-1-piperazina-carboxilato de fenilmetilo (D6)

Una mezcla de 4-bromobenzaldehído (1,19 g, 6,42 mmol), (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (1,505 g, 6,42 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (2,04 g, 9,63 mmol) en 1,2-DCE (15 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se agitó durante 30 min. El producto se extrajo y los extractos se secaron (Na₂SO₄). La cromatografía (EtOAc en pentano al 0-30%) dio el compuesto del título (2,18 g). EM (ES): MH⁺ 403/405.

Descripción 7

{4-[(3S)-3-Metil-4-[(fenilmetil)oxi]carbonil]-1-piperazinil}metil}fenil}propanodioato de dietilo (D7)

Una mezcla de D6 (1,62 g, 4 mmol), malonato de dietilo (0,73 ml, 4,8 mmol), acetato de paladio (II) (27 mg, 0,12 mmol), fosfato de potasio (1,95 g, 2,3 mmol) y bis(1,1-dimetiletil)(2'-metil-2-bifenilil)fosfano (83 mg, 0,264 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante ~20 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró. La cromatografía (EtOAc/hexano al 0-40%) dio el compuesto del título en forma de un aceite transparente (1,165 g). EM (ES): MH⁺ 483.

Descripción 8

Ácido {4-[[[(3S)-3-metil-4-[[fenilmetil]oxi]carbonil]-1-piperazinil]metil]fenil}acético (D8)

Una mezcla del compuesto D7 (761 mg, 1,58 mmol), solución de NaOH 2 M (6 ml) y 1,4-dioxano (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se separaron y el residuo se disolvió en agua y se ajustó el pH a 4 con HCl 2 M. El producto se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron y concentraron. El producto se calentó a reflujo en tolueno (~20 ml) durante 2 h y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (505 mg). EM (ES): MH^+ 383, $(M-H)^-$ 381.

Descripción 9a

4-[[[(3,4-Difluorofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D9a)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo y 3,4-difluoroanilina usando un método similar al descrito para D1, pero el producto bruto se purificó por cromatografía.

Descripción 9b

N-(3,4-Difluorofenil)-4-piperidinamina (D9b)

El compuesto del título se preparó a partir de D9a usando un método similar al descrito para D2, pero la reacción se calentó a 80°C.

Descripción 10a

4-[[[(3-Cianofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D10a)

Una mezcla de BINAP (560 mg, 0,9 mmol), acetato de paladio (135 mg, 0,6 mmol) y carbonato de cesio (2,932 g, 9 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con ultrasonidos durante 50 minutos. Se añadió 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,2 g, 6 mmol) y 3-bromobenzonitrilo (1,638 g, 9 mmol) y la mezcla se calentó a 105°C toda la noche en atmósfera de argón. Tras enfriar, se separó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Se separó la capa orgánica, se secó y concentró, y el producto bruto se purificó por cromatografía. La elución con un gradiente de Et₂O/éter de petróleo al 0-50% dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,49 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,22 (2H, t), 6,95 (1H, dd), 6,77 (2H, m), 4,07 (2H, m), 3,77 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,93 (2H, m), 2,03 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,34 (2H, m). EM (ES): MH^+ 302.

Descripción 10b**3-(4-Piperidinilamino)benzonitrilo (D10b)**

Una solución de D10a (750 mg, 2,43 mmol) en DCM (30 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió TFA (6 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se cargó en un cartucho Isolute SCX. La elución con MeOH (100 ml) seguido de NH₃ en MeOH 2 M (100 ml) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (613 mg). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,21 (2H, t), 6,93 (1H, m), 6,77 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,73 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,34 (2H, m). EM (ES): MH⁺ 202.

Descripción 11a**[(4-Cianofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D11a)**

El compuesto del título se preparó a partir de 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo y 4-bromobenzonitrilo usando un procedimiento similar al descrito para D10a

Descripción 11b**4-(4-Piperidinilamino)benzonitrilo (D11b)**

El compuesto del título se preparó a partir de D11a usando un método similar al descrito para D10b, pero también se llevó a cabo la purificación por cromatografía.

Descripción 12a

4-[[4-Fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D12a)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo y 4-fluoro-3-metoxianilina usando un método similar al descrito para D1.

Descripción 12b**N-[4-Fluoro-3-(metiloxi)fenil]-4-piperidinamina (D12b)**

El compuesto del título se preparó a partir de D12a usando un método similar al descrito para D2, pero la reacción se calentó a 80°C.

Descripción 13**4-[(3-Fluorofenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13)**

A una solución de 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (24 g, 112 mmol), 3-fluorofenol (5,6 g, 59 mmol) y trifenilfosfina (31,4 g, 118 mmol) en THF

(100. ml) se añadió azodicarboxilato de di-*isopropilo* (23,3 ml, 118 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se separó el disolvente a vacío. El residuo se diluyó con SCM, se añadió hexano y el precipitado blanco resultante se filtró. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía. La elución con DCM dio el compuesto del título (16,4 g, 87% puro). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 1,47 (9H, s), 1,76 (2H, m), 1,92 (2H, m), 3,35 (2H, ddd), 3,69 (2H, ddd), 4,44 (1H, m), 6,65 (3H, m), 7,20 (1H, m).

Descripción 14

4-[(3-Fluorofenil)oxi]piperidina (D14)

Una solución del compuesto D13 (16,4 g, 55 mmol) en DCM (200 ml) a 0°C se trató gota a gota con TFA (17 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2,5 h y se dejó toda la noche. Después el disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre DCM y solución de NaOH 2 M. La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (x2) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM y se extrajo con HCl 2 M (x2), el cual después se basificó y se volvió a extraer con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (12 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 1,66 (2H, m), 2,01 (2H, m), 2,73 (2H, m), 3,14 (2H, m), 4,34 (1H, m), 6,68 (3H, m), 7,19 (1H, m), EM (ES): MH⁺ 196. El conjunto se diluyó con MeOH y se trató con HCl en Et₂O 1 M para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto del título (8,0 g).

Descripción 15

4-[(4-Fluorofenil)oxi]piperidina (D15)

El compuesto del título se puede preparar usando un método similar al descrito por L.C Blumberg, M.F. Brown, M.M. Hayward y C.S. Poss, solicitud internacional PCT WO 2004009550.

Descripción 16

4-(Bromometil)fenil]acetato de metilo (D16)

A una solución de ácido 4-(bromometil)fenilacético (20 g, 87,3 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió cloruro de trimetilsililo (2 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se volvió a disolver dos veces en MeOH (200 ml) y se volvió a concentrar para dar el compuesto del título (21,08 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,36 (2H, d), 7,26 (2H, d), 4,49 (2H, s), 3,69 (3H, s), 3,62 (2H, s).

Descripción 17**(2S)-2-Metil-4-({4-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]fenil}metil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D17)**

A una solución del compuesto D16 (20,8 g, 85,6 mmol) y diisopropiletilamina (16,4 ml, 94,1 mmol) en DMF seca (100 ml) se añadió una solución de (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (18,8 g, 94,1 mmol) en DMF seca (75 ml) enfriando en un baño de hielo. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. El disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución de NaOH 2 M (400 ml, 1:1). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml) y los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con EtOAc (200 ml). Los extractos de EtOAc se combinaron, se separaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el producto bruto, el cual se purificó por cromatografía. La elución con EtOAc/hexano al 20-25% dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (29,3 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,29 (2H, d), 7,22 (2H, d), 4,18 (1H, m), 3,74 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,51 (1H, d), 3,39 (1H, d), 3,10 (1H, td), 2,75 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,12 (1H, dd), 1,99 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,24 (3H, d).

Descripción 18**Ácido {4-(((3S)-4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-3-metil-1-piperazinil)metil] fenil}acético (D18)**

A una solución de D17 (29,3 g, 80,9 mmol) en THF (200 ml) se añadió solución de NaOH 2 M (100 ml) y la mezcla de reacción de dos fases se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró a vacío para separar el THF y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 6 con HCl concentrado y se extrajo con DCM (3x300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (X2), se secaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (27,8 g). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,27 (2H, d), 7,23 (2H, d), 4,20 (1H, m), 3,81 (1H, m), 3,62 (2H, s), 3,59 (1H, d), 3,49 (1H, d), 3,15 (1H, m), 2,88 (1H, m), 2,69 (1H, m), 2,20 (1H, dd), 2,05 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,25 (3H, d).

Descripción 19**(2S)-4-({4-(2-{4-[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil)-2-oxo-etil}fenil)metil)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D19)**

Una mezcla del compuesto D18 (27,8 g, 79,8 mmol), hidrocloreto de N-[3-

(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (22,9 g, 119,7 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (16,2 g, 119,7 mmol), trietilamina (45 ml, 319,1 mmol) y sal de hidrocloreto de D56b (18,4 g, 79,8 mmol) en DMF seca (400 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se separó a vacío y el residuo se volvió a disolver en DCM (300 ml), se lavó con NaOH 2 M (2x200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Todos los lavados acuosos se combinaron y se volvieron a extraer con DCM (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron para dar un sólido que se purificó por cromatografía (sílice previamente lavada con EtOAc/hexano al 50%). La elución con EtOAc/hexano al 70% dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (34,95 g). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,28 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,07 (1H, t), 6,23-6,40 (3H, m), 4,52 (1H, m), 4,17 (1H, m), 3,78-3,88 (2H, m), 3,74 (2H, s), 3,60 (1H, d), 3,40 (1H, d), 3,43 (1H, m), 3,38 (1H, d), 3,06-3,17 (2H, m), 2,89 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,57 (1H, m), 1,94-2,13 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,32 (1H, m), 1,21 (3H, d), 1,09 (1H, m). EM (ES) MH⁺ 525.

Descripción 20

4-[[3-(Trifluorometil)fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D20)

Una solución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,5 g, 2,5 mmol), 3-(trifluorometil)anilina (0,402 g, 2,5 mmol) y tri(acetoxi)borohidruro sódico (0,80 g, 3,75 mmol) en 1,2-DCE (5 ml) se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml) y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y la fase orgánica se concentró a vacío. La recristalización del residuo sólido dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,86 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,25 (1H, t), 6,92 (1H, d), 6,75 (2H, m), 4,06 (2H, m), 3,45 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,36 (2H, m).

Descripción 21

***N*-[3-(Trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina (D21)**

Una solución de dos preparaciones combinadas de D20 (0,86 g, 2,5 mmol) en DCM (40 ml) se trató con TFA (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, durante 2 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se basificó a pH 14 con solución de NaOH 2 M y después se extrajo con EtOAc (x5). Los extractos

orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,64 g). δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 7,24 (1H, t), 6,90 (1H, d), 6,74 (2H, m), 3,75 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,74 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,34 (2H, m).

5 **Descripción 22**

4-[[4-(Trifluorometil)fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D18)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo y 4-trifluorometilanilina usando un método similar al descrito para D20

10 **Descripción 23**

N-[4-(Trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina (D23)

El compuesto del título se preparó a partir de D22 usando un método similar al descrito para D21.

15 **Descripción 24**

4-[[4-(4-Bromofenil)metil]-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (D24)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo y 4-bromobenzaldehído usando un método similar al descrito para D6

20 **Descripción 25**

{4-[[4-[[4-(Fenilmetil)oxi]carbonil]-1-piperazinil]metil]fenil} propanodioato de dietilo (D25)

El compuesto del título se preparó a partir de D24 usando un método similar al descrito para D7.

25 **Descripción 26**

Ácido {4-[[4-[[4-(Fenilmetil)oxi]carbonil]-1-piperazinil]metil]fenil}acético (D26)

Una solución de D25 (304 mg, 0,65 mmol) en solución de NaOH 2 M (10 ml) y THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 40°C durante 1 h. Se añadió HCl 2 M para ajustar la solución a pH 6, seguido de calentamiento a 60°C toda la noche. El disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se secó y se concentró para dar el compuesto del título (145 mg). EM (ES): MH^+ 369, $(\text{M}-\text{H})^-$ 367.

30 **Descripción 27**

(2R)-2-Metil-4-[[4-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]fenil]metil]-1-

piperazinacarboxilato de fenilmetilo (D27)

Una mezcla de D16 (243 mg, 1 mmol), diisopropiletilamina (174 μ l, 1 mmol), (2*R*)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (234 mg, 1 mmol) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se dejó reposar toda la noche.

- 5 El disolvente se separó a vacío, después el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (383 mg); δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 7,21-7,40 (9H, m), 5,13 (2H, AB) 4,29 (1H, m), 3,91 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,43 (2H, m), 3,20 (1H, m),
10 2,78 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,05-2,18 (2H, m), 1,29 (3H, d).

Descripción 28

Ácido {4-[[[(3*R*)-3-metil-4-[[[fenilmetil]oxi]carbonil]-1-piperazinil]metil]fenil}acético (D28)

- Una solución de D27 (380 mg, 0,96 mmol) en THF (4 ml) y solución de
15 NaOH 2 M (1 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (10 ml) y la solución se lavó con EtOAc (20 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 6 y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (255 mg). δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 7,20-7,40 (9H,
20 m), 5,12 (2H, AB) 4,29 (1H, m), 3,91 (1H, d), 3,61 (2H, s), 3,51 (2H, AB), 3,20 (1H, m), 2,85 (1H, d), 2,69 (1H, d), 2,20 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,29 (3H, m).

Descripción 29

(2*R*)-4-[[4-(2-{4-[[[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil]-2-oxoetil]fenil]metil}-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (D29)

- 25 Una mezcla de D28 (100 mg, 0,261 mmol), hidrocloreto de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (75 mg, 0,392 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (53 mg, 0,392 mmol), trietilamina (110 μ l, 0,784 mmol) y sal de hidrocloreto de D5b (60 mg, 0,261 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía. La
30 elución con MeOH/DCM 0-10% dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (136 mg). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 7,31-7,38 (5H, m), 7,28 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,07 (1H, t), 6,23-6,39 (3H, m), 5,13 (2H, AB), 4,52 (1H, m), 4,27 (1H, s ancho), 3,88 (2H, m), 3,74 (2H, s), 3,62 (1H, s ancho), 3,44 (3H, m), 3,16 (2H, m), 2,88 (1H, m), 2,76 (1H, d), 2,59 (1H, d), 1,94-2,15 (4H, m), 1,32 (1H, m), 1,26 (3H, m), 1,08

(1H, m). EM (ES): MH^+ 559.

Descripción 30

4-[(4-Cianofenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D30)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxibenzonitrilo y 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo usando un método similar al descrito para D13.

Descripción 31

4-(4-Piperidiniloxi)benzonitrilo (D31)

El compuesto del título se preparó a partir de D30 usando un método similar al descrito para D14.

Descripción 32

2-[4-Bromo-2-(metiloxi)fenil]-1,3-dioxolano (D32)

El compuesto del título se preparó usando el método descrito por A. Tromelin, P. Demerseman, R. Royer, P. Gayral y J. Fourniat, *European Journal of Medicinal Chemistry* 1986, 21(5), 397-402.

Descripción 33

[4-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-(metiloxi)fenil]propanodioato de dietilo (D33)

Una mezcla de D32 (200 mg, 0,81 mmol), malonato de dietilo (155 mg, 0,97 mmol), acetato de paladio (II) (5,4 mg, 0,024 mmol), fosfato de potasio (395 mg, 2 mmol) y bis(1,1-dimetiletil)(2'-metil-2-bifenilil)fosfano (16,6 mg, 0,053 mmol) en 1,4-dioxano seco (10 ml) se calentó a 120°C en atmósfera de argón, durante 7 h. El tratamiento acuoso (agua/EtOAc) seguido de la purificación por cromatografía (Et_2O /éter de petróleo al 50%) dieron el compuesto del título (191 mg). δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz) 7,51 (1H, d), 6,99 (2H, m), 6,14 (1H, s), 4,60 (1H, s), 4,23 (4H, m), 4,12 (2H, m), 4,04 (4H, m), 3,88 (3H, s), 1,24 (6H, t). EM (ES): MH^+ 339.

Descripción 34

[4-Formil-3-(metiloxi)fenil]propanodioato de dietilo (D34)

Una solución de D33 (191 mg, 0,56 mmol) en THF (5 ml) y HCl 2 M (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se separó a vacío y el tratamiento acuoso (agua/EtOAc) dio el compuesto del título (149 mg). δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz) 10,45 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,11 (1H, s), 7,04 (1H, d), 4,64 (1H, s), 4,23 (4H, m), 3,95 (3H, s), 1,27 (6H, t). EM (ES): MH^+ 295.

Descripción 35

4-[[[(3S)-4-[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-1-piperazinil) metil]-3-

(metiloxi)fenil]propanodioato de dietilo (D35)

El compuesto del título se preparó a partir de D34 y (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo usando un método similar al descrito para D6.

5 Descripción 36**Ácido [4-[[[(3S)-4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-1-piperazinil)metil]-3-(metiloxi)fenil]acético (D36)**

El compuesto del título se preparó a partir de D35 usando un método similar al descrito para D26.

10 Descripción 37**(2S)-4-[[4-(2-{4-[[3-Fluorofenil]amino]-1-piperidinil}-2-oxoetil)-2-(metiloxi)fenil]metil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D37)**

Una mezcla de D36 (90 mg, 0,24 mmol), DCC soportado sobre polímero (225 mg, 1,6 mmol/g, 0,36 mmol), D5b (46 mg, 0,24 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (49 mg, 0,36 mmol) en DMF (9 ml) y DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron resinas depuradoras (PS-trisamina, PS-isocianato y MP-carbonato) y la mezcla se agitó durante 2 h y después se filtró. La purificación por cromatografía dio el compuesto del título (42 mg). EM (ES): MH⁺ 555.

Descripción 38**20 4-[[3-Ciano-4-fluorofenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D38)**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo y 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo usando un método similar al descrito para D10a.

25 Descripción 39**2-Fluoro-5-(4-piperidinilamino)benzonitrilo (D39)**

El compuesto del título se preparó a partir de D38 usando un método similar al descrito para D10b.

Descripción 40**30 (2S)-4-[[4-(2-{4-[[3-Ciano-4-fluorofenil]amino]-1-piperidinil}-2-oxoetil)fenil]metil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D40)**

El compuesto del título se preparó a partir de D8 y D39 usando un método similar al descrito para D29, pero el tiempo de reacción fue toda la noche y se llevó a cabo tratamiento acuoso (DCM/agua) antes de la cromatografía.

Descripción 41**4-(3-{4-[(4-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil}-3-oxopropil)benzaldehído****(D41)**

Etapa 1: Se disolvió ácido (2E)-3-(4-formilfenil)-2-propenoico (2,55 g) en EtOH (250 ml) y se hidrogenó a presión atmosférica con Pd/C al 10% (0,8 g) como catalizador. Después de 5 h la mezcla de reacción se filtró y concentró para dar una mezcla 1:1 de ácido 3-[4-(hidroximetil)fenil]propanoico y ácido 3-(4-metilfenil)propanoico (2,43 g).

Etapa 2: La mezcla de ácidos de la etapa 1 (500 mg), hidrocloreto de la N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (723 mg, 3,78 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (578 mg, 3,78 mmol) en DMF (10 ml) se trataron con D2 (561 mg, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 2 h. La DMF se separó a vacío y después se añadieron EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar una mezcla de [4-(3-{4-[(4-fluorofenil)amino]-1-piperidinil}-3-oxopropil)fenil]metanol y N-(4-fluorofenil)-1-[3-(4-metilfenil)propanoil]-4-piperidinamina (1,1 g).

Etapa 3: Esta mezcla se disolvió en DCM (20 ml) y se trató con dióxido de manganeso (2 g). Después de agitar toda la noche, se añadió más dióxido de manganeso (5 g) y se continuó agitando durante 30 min. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía (EtOAc/pentano al 10-90%) para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (282 mg). EM (ES): MH⁺ 355.

Descripción 42**4-(3-{4-[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil}-3-oxopropil)benzaldehído****(D42)**

El compuesto del título se preparó a partir de D5b usando un método similar al descrito para D41.

Descripción 43**(2R,6S)-4-[(4-Bromofenil)metil]-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D43)**

Una mezcla de 4-bromobenzaldehído (1,85 g, 10 mmol), (2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,15 g, 10 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (3,18 g) en 1,2-DCE (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días.

Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la mezcla se agitó durante 30 min. El producto se extrajo en EtOAc y los extractos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM y se trató con resina de PS-hidrazina agitando durante 2 h. La resina se retiró por filtración y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía (EtOAc/hexano al 0-40%) dio el compuesto del título (3,52 g). EM (ES): MH^+ 383/385.

Descripción 44

{4-[[[(3S)-4-[[[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]propanodioato de dietilo (D44)}

El compuesto del título se preparó a partir de D43 usando un método similar al descrito para D7.

Descripción 45

{4-[[[(3S)-4-[[[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil](metil)propanodioato de dietilo (D45)}

Una solución de D44 (538 mg, 1,16 mmol) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota a hidruro sódico (61 mg, 60% en p/p en aceite, 1,51 mmol) en DMF (2 ml) a 0°C , en atmósfera de argón. Después de agitar durante 10 min, se añadió yoduro de metilo (0,144 ml, 2,32 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución de cloruro amónico y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y agua, y después se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. La cromatografía eluyendo con EtOAc/hexano al 0-10% dio el compuesto del título en forma de una goma incolora (356 mg). EM (ES): MH^+ 477.

Descripción 46

Ácido 2-{4-[[[(3S)-4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]propanoico (D46)}

Una solución de D45 (356 mg, 1,34 mmol) en solución de NaOH 2 M (3 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 80°C durante 3 h. Los disolventes se separaron a vacío, se añadió agua y la mezcla se ajustó a pH 4 con HCl 2 M. El producto se extrajo en EtOAc y los extractos se lavaron con salmuera y después se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el compuesto del título (256 mg). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 7,32 (2H, d), 7,27 (2H, d), 4,10 (2H, m), 3,74 (1H, q), 3,49 (2H, s ancho), 2,64 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,52 (3H, d), 1,46 (9H, s), 1,30 (6H, d). EM (ES): MH^+ 377, (M-H $^+$) 375.

Descripción 47**(2R,6S)-4-((4-[1,1-Dimetil-2-(metiloxi)-2-oxoetil]fenil)metil)-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D47)**

Una solución de 2-metilpropanoato de metilo (188 μ l, 1,64 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió a diciclohexilamido de litio (362 mg, 1,93 mmol) en condiciones de bolsa de manipulación con guantes. La suspensión se agitó durante 10 min, y después se añadió a una mezcla de D43 (570 mg, 1,49 mmol) y bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (43 mg, 0,074 mmol). Se añadió tri(*terc*-butil)fosfina (18 μ l, 0,074 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se separó a vacío y la cromatografía eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 0-90% dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (395 mg). δ_H ($CDCl_3$, 250 MHz) 7,29 (4H, m), 4,07 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,46 (2H, s), 2,61 (2H, m), 2,12 (2H, dd), 1,58 (6H, s), 1,46 (9H, s), 1,29 (6H, d). EM (ES): MH^+ 405.

Descripción 48**Ácido 2-{4-(((3R,5S)-4-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)-3,5-dimetil-1-piperazinil)metil]fenil}-2-metilpropanoico (D48)**

Una mezcla de D47 (395 mg, 0,978 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (82 mg, 1,95 mmol) en agua (5 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en agua. La solución se lavó con éter, se acidificó a pH 4 con HCl 1 M, y después se extrajo con DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (316 mg). δ_H ($CDCl_3$, 250 MHz) 7,35 (4H, m), 4,11 (2H, ancho), 3,71 (2H, ancho), 2,67 (2H, ancho), 2,17 (2H, ancho), 1,61 (6H, s), 1,46 (9H, s), 1,33 (6H, d ancho). EM (ES): MH^+ 391, $(M-H^+)$ 389.

Descripción 49**(2E)-3-(5-Formil-2-piridinil)-2-propenoato de etilo (D49)**

Una mezcla de 2-bromo-5-formilpiridina (500 mg, 2,6 mmol), acrilato de metilo (0,6 ml, 6,5 mmol), tri-(*o*-tolil)fosfina (80 mg, 0,26 mmol), dímero de cloruro de alil-paladio (II) (47 mg, 0,13 mmol) y acetato de sodio (1,08 g, 8 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 170°C en un reactor de microondas durante 0,75 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y después se diluyó con DCM y agua. La fase orgánica se secó, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía para dar

el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 10,14 (1H, s), 9,09 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,08 (1H, d), 3,85 (3H, s). EM (ES): MH⁺ 192.

Descripción 50

- 5 **(2S)-4-({6-[(1E)-3-(Etiloxi)-3-oxo-1-propen-1-il]-3-piridinil}metil)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (D50)**

El compuesto del título se preparó a partir de D49 y (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo usando un método similar al descrito para D6

Descripción 51

- 10 **Ácido (2E)-3-{5-[(3S)-3-metil-4-[(fenilmetil)oxi]carbonil]-1-piperazinil}metil]-2-piridinil}-2-propenoico (D51)**

El compuesto del título se preparó a partir de D50 usando un método similar al descrito para D48, pero el tiempo de reacción fue 3 h.

Descripción 52

- 15 **(2S)-4-({6-[(1E)-3-{4-[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil}-3-oxo-1-propen-1-il)-3-piridinil}metil)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (D52)**

El compuesto del título se preparó a partir de D51 y D5b usando un método similar al descrito para D37.

- 20 Descripción 53

(2S)-4-({2-Cloro-4-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]fenil}metil)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D53)

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de (3-cloro-4-formilfenil)acetato de metilo (Epple, R. *et al*, solicitud internacional PCT WO2005116000) y el hidrocioruro de (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo usando un método similar al descrito para D6 con adición de trietilamina (1,1 eq) a la mezcla de reacción y un tiempo de reacción de ~3 días.

Descripción 54

- 30 **Ácido {3-cloro-4-[(3S)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-1-piperazinil}metil]fenil}acético (D54)**

El compuesto del título se preparó a partir de D53 usando un método similar al descrito para D48 con un tiempo de reacción de 4 h.

Descripción 55

(2S)-4-({2-Cloro-4-(2-{4-[(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinil}-2-

oxoetil)fenil]metil}-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D55)

El compuesto del título se preparó a partir de D54 y D5b usando un procedimiento similar al descrito para D37, llevando a cabo la reacción en atmósfera de argón.

5 Descripción 56**Hidrocloreto de *N*-(3-Fluorofenil)-4-piperidinamina (D56)**

Se añadió 3-fluoroanilina (28,38 ml, 0,296 mol) a una solución de carboxilato de 4-oxo-1-piperidina (60 g, 0,302 mol) en 1,2-DCE (600 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió tri(acetoxi)borohidruro sódico gradualmente (83 g, 0,392 mol) en 5 min y la mezcla se agitó durante 5,5 h y después se vertió en una mezcla de HCl 2 M (100 ml), agua (200 ml) y hielo (1 litro). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar un sólido amarillo pálido que se disolvió en MeOH (400 ml) y se trató con HCl 2 M (100 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a aproximadamente 60°C. Se añadió HCl 5 M (100 ml) y se continuó calentando durante 7 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un sólido amarillo aceitoso. Este se recrystalizó en MeOH/EtOAc para dar dos lotes del compuesto del título (42,6 g y 17,0 g). Después estos lotes se recrystalizaron en IMS/EtOAc y los lotes resultantes se secaron a vacío a 50°C para dar el compuesto del título (49,0 g en total). δ_{H} (MeOD, 250 MHz) 7,54 (1H, q), 7,24 (2H, m), 7,15 (1H, t), 3,89 (1H, m), 3,54 (2H, d), 3,11 (2H, t), 2,24 (2H, d), 2,01 (2H, m).

Descripción 57**4-[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D57)**

25 Se añadió triacetoxiborohidruro sódico ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 74 g, 0,35 mol) a una solución agitada de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (50 g, 0,25 mol) y 3-fluoroanilina (24 ml, 0,25 mol) en acetato de isopropilo (i-PrOAc, 500 ml) y la suspensión se agitó toda la noche.

Descripción 58**30 *N*-(3-Fluorofenil)-4-piperidinamina (D58)**

Se añadió agua (250 ml) a la suspensión formada en D57, la mezcla se agitó y calentó a 30-35°C y se separaron las capas.

Se añadió ácido sulfúrico acuoso 5 M (75 ml) y la mezcla se agitó a 50-55°C durante 5 h. Se añadió agua (250 ml), la mezcla se enfrió a 30-35°C y se separaron

las capas.

La solución acuosa se diluyó con *tert*-butilmetil-éter (TBME, 250 ml), la mezcla se agitó durante 1 min y se basificó a pH 12-14 por adición cuidadosa de solución acuosa de NaOH al 32% en p/p (140 g, 100 ml), manteniendo la temperatura entre 30 y 35°C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con TBME reciente (250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron de 25 a 35°C con solución acuosa de NaCl al 20% en p/v (200 ml), se separó la capa acuosa y la solución orgánica se destiló a presión atmosférica hasta un volumen final de aproximadamente 200 ml y se enfrió a 50°C.

Se añadió lentamente isooctano (250 ml) a 45-50°C y se quitó el baño de calentamiento y la mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C. La solución se agitó a 20-25°C toda la noche. Se añadió isooctano (250 ml), la suspensión se calentó a 40°C y se destiló a vacío hasta un volumen final de 250 ml, manteniendo la temperatura entre 30 y 40°C. La suspensión final se enfrió a 0-5°C (en agua helada) se agitó durante 40 min, se filtró, los sólidos se lavaron con isooctano (2 x 100 ml) y se secaron a vacío a 44°C durante 3 h para dar el producto del título (33,5 g). δ_H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7,04 (1H, q), 6,40 (1H, m), 6,31 (1H, m), 6,23 (1H, m), 5,77 (1H, d), 3,50 – 2,60 (1H s ancho), 3,23 (1H, m), 2,93 (2H, m), 2,55 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,20 (2H, m).

Descripción 59

Ácido {4-[[[(3S)-4-[[[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-1-piperazinil)metil]-fenil]acético (D59)

Se añadió ácido [4-(bromometil)fenil]acético (75 g, 0,33 mol) a 4-metil-2-pentanona (MIBK, 750 ml), enfriada a 7°C y se añadió en una porción la piperazina quiral ((2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo, 72 g, 0,36 mol). La suspensión se enfrió a 5°C y se añadió gota a gota diisopropiletilamina (DIPEA, 112 ml, 0,64 mol) en 21 min manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Después de esta adición, la suspensión se agitó a 3°C toda la noche. Se añadió hidróxido sódico (1 M, 750 ml), la mezcla de reacción se ajustó a 21°C y se dejó que se separaran las capas. El recipiente de reacción se lavó con agua (250 ml) y la capa acuosa se devolvió al recipiente de reacción. Se añadió MIBK reciente (375 ml) y la mezcla se acidificó a aproximadamente pH 5 por adición de ácido clorhídrico concentrado. El contenido del recipiente se agitó vigorosamente durante 5 min, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con más MIBK (2 x 375 ml) ajustando el

pH de la fase acuosa a 5,1-5,3 cada vez. Las fases orgánicas se combinaron (aproximadamente 1,5 litros) y se separaron 500 ml de disolvente. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente toda la noche y se separaron 500 ml adicionales de disolvente para dar un volumen final de 600 ml (8 vol.), dando una solución seca del producto del título.

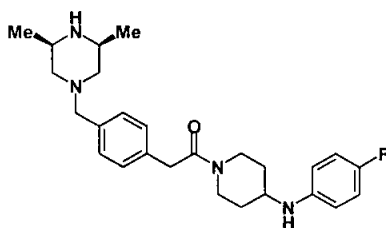
Descripción 60

(2S)-4-[[4-(2-{4-[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil]-2-oxoetil}fenil)metil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió carbonildiimidazol (CDI, 53 g, 0,33 mol) a la solución seca de D59 (enfriada a temperatura ambiente) en dos porciones con 15 min después de cada adición. La mezcla resultante se calentó a 62°C y se agitó durante 15 min. Se añadió D58 (63,5 g, 0,33 mol) en una porción produciendo una reacción exotérmica poco importante que calentó el contenido a 68°C. La mezcla se enfrió 62°C y se agitó durante 2 h, después se enfrió a 0°C en 2 h y se mantuvo a 0°C toda la noche. La suspensión final se filtró, los sólidos se lavaron con MIBK enfriado con hielo (3 x 75 ml), se secaron *a vacío* a 50°C toda la noche para dar el producto del título (142 g). δ_H (CDCl₃, 500 MHz) 1,08 (1H, m), 1,23 (3H, d), 1,35 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,95 (1H, m), 2,05 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,57 (1H, d), 2,73 (1H, d), 2,89 (1H, m), 3,10 (2H, m), 3,37 (1H, d), 3,40 (1H, m), 3,50 (1H, d), 3,60 (1H, s ancho), 3,73 (2H, s), 3,77 (1H, m), 3,85 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,51 (1H, m), 6,24 (1H, m), 6,31 (1H, m), 6,38 (1H, m), 7,06 (1H, m), 7,19 (2H, m), 7,27 (2H, m).

Ejemplo 1:

1-[[4-[[[(3R,5S)-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina (E1)



Una mezcla de D4 (149 mg, 0,438 mmol) y (2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (94 mg, 0,438 mmol) en 1,2-DCE (3 ml) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió tri(acetoxi)borohidruro sódico (139 mg, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h y después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó durante 15 min y

después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía. La elución con EtOAc/pentano al 20-90% dio (2*R*,6*S*)-4-[[4-(2-{4-[(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinil}-2-oxoetil)fenil]metil]-2,6-dimetil-1-

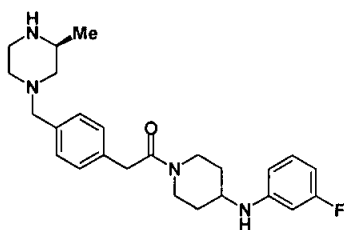
5 piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (143 mg). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 1,06 (1H, m), 1,27 (6H, d), 1,30 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,93 (1H, m), 2,05 (1H, m), 2,12 (2H, dd), 2,59 (2H, d), 2,88 (1H, m), 3,13 (1H, m), 3,29 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,45 (2H, s), 3,74 (2H, s), 3,86 (1H, m), 4,07 (2H, m), 4,50 (1H, m), 6,50 (2H, m), 6,87 (2H, t), 7,20 (2H, m), 7,31 (2H, d). EM (ES): MH^+ 539

10 El conjunto se disolvió en DCM/TFA 2:1 y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y se aisló el compuesto del título en forma de base libre usando un cartucho de SCX Isolute. δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 1,01 (6H, d), 1,06 (1H, m), 1,29 (1H, m), 1,62 (2H, t), 1,93 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,74 (2H, d), 2,83-2,94 (3H, m), 3,12 (1H, m), 3,36 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,73 (2H, s), 3,86 (1H, m), 4,51 (1H, m), 6,55 (2H, m), 6,86 (2H, t), 7,20 (2H, m), 7,26 (2H, d). EM (ES): MH^+ 439

El conjunto se convirtió en la sal de dihidrocloruro del compuesto del título (104 mg).

Ejemplo 2:

20 ***N*-(3-Fluorofenil)-1-[(4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinamina (E2)**



Una mezcla de D8 (115 mg, 0,3 mmol), DCC soportado sobre polímero (270 mg, 1,7 mmol/g, 0,45 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (55 mg, 0,36 mmol) en DMF/DCM 2:1 (3 ml) se trató con D5b (58 mg, 0,3 mmol) y se agitó toda la noche. Se añadieron resinas depuradoras (PS-*tris*amina, PS-isocianato y Si-carbonato) junto con DCM (~3 ml). La mezcla se agitó durante ~2 h y después se filtró y concentró. La cromatografía (EtOAc/pentano al 0-60%) dio (2*S*)-4-[[4-(2-{4-[(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinil}-2-oxoetil)fenil]metil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (81,6 mg). EM (ES): MH^+ 559.

30 El conjunto se hidrogenó en MeOH (~5 ml) con catalizador de Pd/C al 10%

(~20 mg) durante 2 h. La cromatografía (MeOH/DCM al 0-20%) dio el compuesto del título (29,6 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,26 (2H, d), 7,20 (2H, m), 7,06 (1H, q), 6,36 (1H, m), 6,31 (1H, m), 6,25 (1H, m), 4,52 (1H, m), 3,86 (1H, m), 3,73 (2H, s), 3,66 (1H, m), 3,48 (2H, s), 3,41 (1H, m), 2,84-3,16 (6H, m), 2,76 (2H, d), 2,03-2,13 (2H, m), 1,94 (1H, m), 1,78 (1H, t), 1,34 (1H, m), 1,05 (4H, m). EM (ES): MH⁺ 425

El conjunto se trató con 1,1 eq de HCl en Et₂O 1 M para dar la sal de hidrocloreto del compuesto del título (25 mg). EM (ES): MH⁺ 425

Ejemplo 2: Método alternativo (A)

***N*-(3-fluorofenil)-1-[(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil)acetil]-4-piperidinamina (E2)**

Una solución de D19 (83,01 g, 0,158 mol) en DCM (900 ml) se dividió en dos porciones y cada una se enfrió a 0°C y se trató con TFA (100 ml). Después de agitar durante 0,5 h a 0°C, las reacciones se calentaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 3,25 h. El disolvente se separó a vacío y los residuos se repartieron entre DCM y solución de NaOH 2 M. La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (x2) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 2 M y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron a vacío para dar un sólido blanquecino. La fase de NaOH se volvió a extraer con DCM, que se secó y se concentró para dar un lote adicional de espuma blanca. Los dos lotes se combinaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (66,94 g). EM (ES): MH⁺ 425.

Este material (66,22 g, 0,156 mmol) se disolvió en EtOAc (1,7 litros) a 45-50°C para dar una solución homogénea amarillo pálido, que después se enfrió a temperatura ambiente y se purgó con argón. Se añadió HCl 1 M en Et₂O (156 ml, 0,156 M) con agitación vigorosa y después de 15 min adicionales, el precipitado blanco cremoso resultante se recogió por filtración bajo una capa de argón. Este se lavó con EtOAc adicional (0,8 litros) y se secó parcialmente en el filtro bajo una capa de argón durante 15 min. El sólido se secó más a 80°C a vacío para dar la sal de hidrocloreto del compuesto del título (58,95 g). EM (ES): MH⁺ 425.

Ejemplo 2: Método alternativo (B)

***N*-(3-fluorofenil)-1-[(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil)acetil]-4-piperidinamina (E2)**

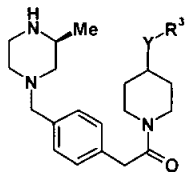
Una mezcla del compuesto D60 (20 g, 0,038 mol) y ácido sulfúrico 1 M (80 ml, 4 vol) se calentó a 55°C ± 3°C y la suspensión se agitó durante 90 min. La

solución se enfrió a 25°C y se extrajo con i-PrOAc (100 ml, 5 vol). La solución de ácido sulfúrico se diluyó con i-PrOAc reciente (100 ml, 5 vol) y la mezcla se basificó a pH 12-14 por adición lenta de hidróxido sódico al 32% en p/p (23 g, 1,15), manteniendo la temperatura entre 20°C y 30°C. La capa acuosa se separó, se extrajo dos veces más con i-PrOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de NaCl al 20% en p/v (60 ml, 3 vol).

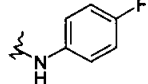
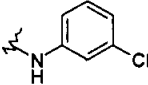
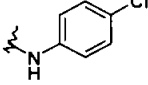
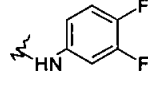
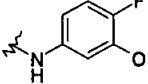
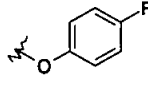
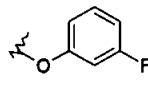
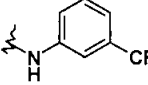
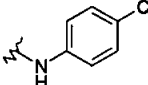
La solución orgánica se destiló a presión atmosférica hasta un volumen final de 200 ml y se diluyó con i-PrOAc reciente (100 ml, 5 vol). La solución se calentó a reflujo, se filtró en caliente a través de papel de filtro y se destiló a presión atmosférica hasta un volumen final de 200 ml. La solución después se enfrió lentamente en 1 h a 30°C y la suspensión resultante se enfrió a 5°C y se agitó durante 45 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con i-PrOAc frío (2 x 2 vol) y se secó a vacío toda la noche para dar el producto del título (12,63 g). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,27 (2H, d), 7,20 (2H, m), 7,06 (1H, q), 6,37 (1H, m), 6,32 (1H, m), 6,25 (1H, m), 4,52 (1H, m), 3,86 (1H, m), 3,74 (2H, s), 3,61 (1H, m), 3,46 (2H, s), 3,41 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,81-2,94 (4H, m), 2,73 (2H, m), 1,92-2,06 (3H, m), 1,65 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,07 (1H, m), 0,99 (3H, d).

Los siguientes ejemplos, E3-E11, se prepararon a partir de D8 y las aminas indicadas en la tabla, usando métodos similares al descrito para el Ejemplo 2, pero se usó MP-carbonato en lugar de Si-carbonato en la etapa de formación de la amida, y se usó negro de paladio en lugar de Pd/C al 10% en la etapa de desprotección.

Los compuestos tienen la estructura general:



en la que YR³ se ilustra en la siguiente tabla

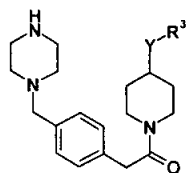
<u>Ejemplo</u>	<u>Amina precursora</u>	<u>Compuesto</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
3	D2	<i>N</i> -(4-Fluorofenil)-1-[(4-{[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil}-fenil)acetil]-4-piperidinamina (E3)		425
4	D10b	3-({1-[(4-{[(3 <i>S</i>)-3-Metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinil}amino)benzonitrilo (E4)		432
5	D11b	4-({1-[(4-{[(3 <i>S</i>)-3-Metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinil}amino)benzonitrilo (E5)		432
6	D9b	<i>N</i> -(3,4-Difluorofenil)-1-[(4-{[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil}-fenil)acetil]-4-piperidinamina (E6)		443
7	D12b	<i>N</i> -[4-Fluoro-3-(metiloxi)fenil]-1-[(4-{[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinamina (E7)		455
8	D15	(3 <i>S</i>)-1-[(4-(2-{4-[(4-Fluorofenil)oxi]-1-piperidinil}-2-oxoetil)fenil]metil)-3-metilpiperazina (E8)		426
9	D14	(3 <i>S</i>)-1-[(4-(2-{4-[(3-Fluorofenil)oxi]-1-piperidinil}-2-oxoetil)fenil]metil)-3-metilpiperazina (E9)		426
10	D21	1-[(4-{[(3 <i>S</i>)-3-Metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina (E10)		475
11	D23	1-[(4-{[(3 <i>S</i>)-3-Metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina (E11)		475

El siguiente ejemplo, E12, se preparó a partir de D26 y la amina indicada en

la tabla, usando un método similar al descrito para el Ejemplo 2, pero se usó MP-carbonato en lugar de Si-carbonato en la etapa de formación de la amida, y se usó negro de paladio en lugar de Pd/C al 10% en la etapa de desprotección.

Los compuestos tienen la estructura general:

5



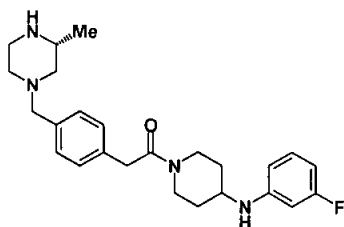
en la que YR³ se ilustra en la siguiente tabla

<u>Ejemplo</u>	<u>Amina precursora</u>	<u>Compuesto</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
12	D5b	<i>N</i> -(3-Fluorofenil)-1-([4-(1-piperazinilmetil)fenil]acetil)-4-piperidinamina (E12)		411

10

Ejemplo 13:

N-(3-Fluorofenil)-1-([4-([3(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil)-4-piperidinamina (E13)



Una solución de D29 (136 mg, 0,24 mmol) se hidrogenó en MeOH (5 ml) con catalizador de negro de paladio (68 mg) durante 0,75 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un aceite bruto amarillo pálido que se purificó por cromatografía. La elución con (NH₃ en MeOH 2 M)/DCM al 0-10% dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (38 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,27 (2H, d), 7,20 (2H, d), 7,07 (1H, q), 6,37 (1H, m), 6,31 (1H, m), 6,25 (1H, d), 4,52 (1H, m), 3,86 (1H, m), 3,74 (2H, s), 3,62 (1H, m), 3,47 (2H, s), 3,42 (1H, m), 3,13 (1H, m), 2,90 (4H, m), 2,75 (2H, m), 2,00 (4H, m), 1,69 (1H, t), 1,30 (1H, m), 1,06 (1H, m),

15

20

PB61519

56

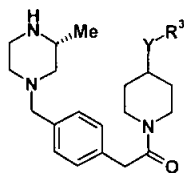
1,02 (3H, d). EM (ES): MH^+ 425.

El conjunto se trató con 1,1 eq de HCl en Et₂O 1M para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto del título (41 mg). EM (ES): MH^+ 425.

Los siguientes ejemplos, E14-E20, se prepararon a partir de D28 y las aminas indicadas en la tabla, usando métodos similares a los descritos para el Ejemplo 2, pero se usó MP-carbonato en lugar de Si-carbonato en la etapa de formación de la amida, y se usó negro de paladio en lugar de Pd/C al 10% en la etapa de desprotección.

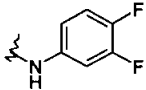
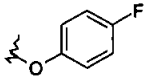
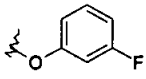
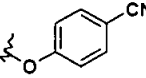
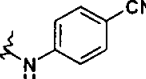
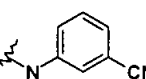
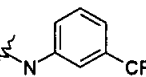
Los compuestos tienen la estructura general:

10



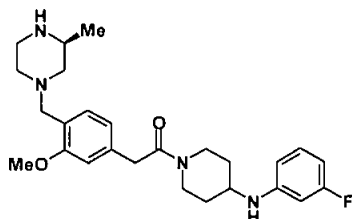
en la que YR³ se ilustra en la siguiente tabla

101

<u>Ejemplo</u>	<u>Amina precursora</u>	<u>Compuesto</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
14	D9b	<i>N</i> -(3,4-Difluorofenil)-1-[(4- {[(3 <i>R</i>)-3-metil-1- piperazinil]metil}fenil)acetil]- 4-piperidinamina (E14)		443
15	D15	(3 <i>R</i>)-1-[[4-(2-{4-[(4- Fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]- 2-oxoetil}fenil)metil]-3- metilpiperazina (E15)		426
16	D14	(3 <i>R</i>)-1-[[4-(2-{4-[(3- Fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]- 2-oxoetil}fenil)metil]-3- metilpiperazina (E16)		426
17	D31	4-({1-[(4-[(3 <i>R</i>)-3-Metil-1- piperazinil]metil}fenil)acetil]- 4-piperidinil)oxi)benzonitrilo (E17)		433
18	D11b	4-({1-[(4-[(3 <i>R</i>)-3-Metil-1- piperazinil]metil}fenil)acetil]- 4-piperidinil)amino)- benzonitrilo (E18)		432
19	D10b	3-({1-[(4-[(3 <i>R</i>)-3-Metil-1- piperazinil]metil}fenil)acetil]- 4-piperidinil)amino)- benzonitrilo (E19)		432
20	D21	1-[(4-[(3 <i>R</i>)-3-Metil-1- piperazinil]metil}fenil)acetil]- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)fenil]-4- piperidinamina (E20)		475

Ejemplo 21:

N-(3-Fluorofenil)-1-[(3-(metiloxi)-4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}
fenil)acetil]-4-piperidinamina (E21)

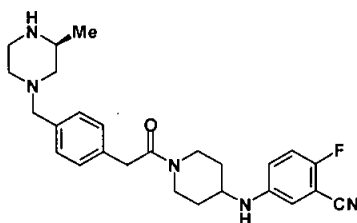


Una solución de D37 (42 mg, 0,075 mmol) en DCM (5 ml) se trató con TFA (1,3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón. El disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se basificó a pH 14 con solución de NaOH 2 M y después se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (20 mg); δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,27 (1H, d), 7,07 (1H, q), 6,79 (2H, m), 6,22-6,41 (3H, m), 4,52 (1H, m), 3,87 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,65 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,40 (1H, m), 3,14 (1H, m), 2,79-2,97 (6H, m), 1,92-2,22 (4H, m), 1,77 (1H, m), 1,27 (1H, m), 1,07 (1H, m), 1,02 (3H, d). EM (ES): MH⁺ 455.

El conjunto se trató con HCl en Et₂O 1 M (40 ul) para dar una sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido de color crema (14 mg). EM (ES): MH⁺ 455.

Ejemplo 22:

2-Fluoro-5-({1-[(4-{[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinil}amino)benzonitrilo (E22)



A una solución de D40 (133 mg, 0,24 mmol) en DCM (4 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se separó a vacío y la purificación por cromatografía eluyendo con (NH₃ en MeOH 2 M)/DCM al 0-10% seguido de MDAP dio el compuesto del título en forma de un sólido transparente (58,5 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,31 (2H, d), 7,21 (2H, d), 7,07 (2H, m), 7,00 (1H, m), 5,38 (1H, d), 3,94 (1H, m), 3,55 (2H, s), 3,49 (4H, m), 2,81-2,98

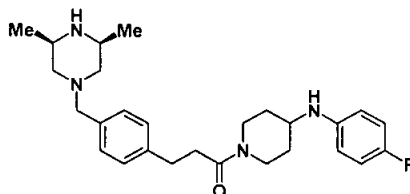
(5H, m), 2,75 (2H, m), 2,02 (3H, m), 1,69 (1H, t), 1,46 (2H, m), 1,00 (3H, d). EM (ES): MH^+ 450.

El conjunto se disolvió en DCM y se trató con HCl en Et₂O 1 M (143 ul) para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto del título (75 mg). EM (ES): MH^+ 450.

5

Ejemplo 23:

1-[3-(4-[[[(3R,5S)-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil]fenil]propanoil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina (E23)



10 A una mezcla de D41 (100 mg, 0,282 mmol) y (2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (61 mg, 0,283 mmol) en 1,2-DCE (5 ml) se añadió tri(acetoxi)borohidruro sódico (90 mg, 0,423 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃, la mezcla se agitó durante 15 min y después se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el
15 producto bruto que se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/pentano al 0-100% para dar el (2R,6S)-4-[[4-(3-[[[(4-fluorofenil)amino]-1-piperidinil]-3-oxopropil]fenil]metil]-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo. EM (ES): MH^+ 553

20 El conjunto se disolvió en DCM/TFA 2:1 (3 ml) y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se concentró y el compuesto del título (100 mg) se aisló usando un cartucho de Isolute SCX. δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,23 (2H, d), 7,17 (2H, d), 6,88 (2H, t), 6,53 (2H, m), 4,52 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,42 (4H, m), 3,09 (1H, m), 2,94 (4H, m), 2,83 (1H, m), 2,75 (2H, m), 2,63 (2H, m), 2,03 (2H, m), 1,59 (2H, t), 1,29 (1H, m), 1,17 (1H, m), 1,02 (6H, d). EM (ES): MH^+ 453.

25 El conjunto se disolvió en DCM y se trató con HCl en Et₂O 1 M (243 ul) para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto del título (98 mg). EM (ES): MH^+ 453.

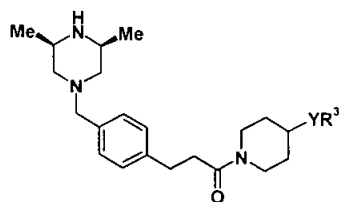
El siguiente Ejemplo, E24, se preparó a partir de D42 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 23.

Los compuestos tienen la estructura general:

30

PB61519

60



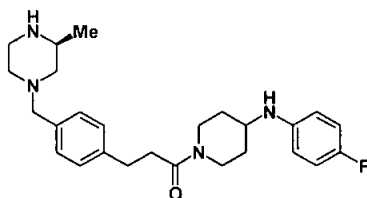
en la que YR³ se ilustra en la siguiente tabla

<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
24	1-[3-(4-[[3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>]-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)propanoil]- <i>N</i> -(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E24)		453

5

Ejemplo 25:

N-(4-Fluorofenil)-1-[3-(4-[[3*S*]-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil)propanoil]-4-piperidinamina (E25)



A una mezcla de D41 (100 mg, 0,282 mmol) y (2*S*)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (66 mg, 0,281 mmol) en 1,2-DCE (5 ml) se añadió tri(acetoxi)borohidruro sódico (90 mg, 0,423 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃, la mezcla se agitó durante 15 min y después se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/pentano al 0-100% para dar el (2*S*)-4-[[4-(3-{4-[(4-fluorofenil)amino]-1-piperidinil]-3-oxopropil]fenil]metil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo. EM (ES): MH⁺ 572.

El conjunto se hidrogenó en MeOH (5 ml) con catalizador de Pd/C al 10% (20 mg) durante 2,5 h. La mezcla se filtró, se concentró y purificó por MDAP para dar el compuesto del título (69 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,24 (2H, d), 7,17 (2H, s),

PB61519

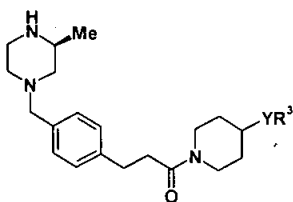
61

6,88 (2H, t), 6,53 (2H, m), 4,51 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,43 (4H, m), 3,09 (1H, m), 2,73-2,98 (8H, m), 2,63 (2H, t), 1,96-2,06 (5H, m), 1,27 (1H, m), 1,15 (1H, m), 1,00 (3H, d). EM (ES): MH^+ 439.

El conjunto se trató con HCl en Et₂O 1 M (174 ul) para dar la sal de
5 hidrocloreto del compuesto del título (69 mg). EM (ES): MH^+ 439.

El siguiente Ejemplo, E26, se preparó a partir de D42 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 25.

Los compuestos tienen la estructura general:

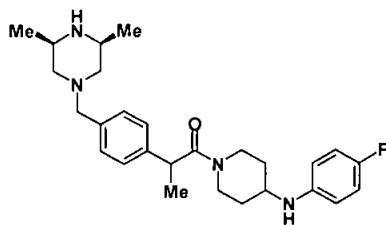


10 en la que YR³ se ilustra en la siguiente tabla

<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
26	<i>N</i> -(3-Fluorofenil)-1-[3-(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil] propanoil]-4-piperidinamina (E26)		439

Ejemplo 27:

1-[2-(4-[[[(3*R*,5*S*)-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil]fenil]propanoil]-*N*-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina (E27)



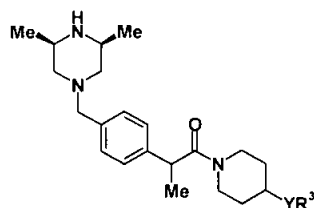
15

Una mezcla de D46 (100 mg, 0,27 mmol), DCC soportado sobre polímero (310 mg, 1,3 mmol/g, 0,40 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (50 mg, 0,324 mmol) en DMF/DCM 2:1 (3 ml) se trató con D2 (51 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche. Se añadieron resinas depuradoras (PS-*tris*amina, PS-isocianato y Si-carbonato) junto con DCM (~3 ml). La mezcla se agitó durante ~3 h y después se
20 filtró y se concentró para dar el (2*R*,6*S*)-4-[[4-(2-{4-[(4-fluorofenil)amino]-1-piperidinil]-1-metil-2-oxoetil]fenil]metil]-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-

dimetiletilo. EM (ES): MH^+ 553. El conjunto se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (1 ml) y después se agitó durante 1,5 h. Los disolventes se separaron a vacío y se volvió a evaporar tolueno y éter del residuo. La purificación usando un cartucho de Isolute SCX eluyendo con MeOH seguido de NH_3 en MeOH 2 M dio el compuesto del título. EM (ES): MH^+ 453. El conjunto se disolvió en DCM y se trató con 1,1 eq de HCl en éter 1 M para dar una sal de hidrocloreto del compuesto del título (122 mg). EM (ES): MH^+ 453.

El siguiente Ejemplo, E28, se preparó a partir de D46 y D5b usando un método similar al descrito para el Ejemplo 27.

Los compuestos tienen la estructura general:

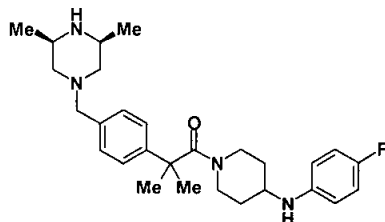


en la que YR^3 se ilustra en la siguiente tabla

Ejemplo	Compuesto	YR^3	MH^+
28	1-[2-(4-[[3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>]-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)propanoil]- <i>N</i> -(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E28)		453

Ejemplo 29:

15 1-[2-(4-[[3*R*,5*S*]-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)-2-metilpropanoil]-*N*-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina (E29)



Una mezcla de D48 (100 mg, 0,256 mmol), DCC soportado sobre polímero (296 mg, 1,3 mmol/g, 0,385 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (18 mg, 0,128 mmol) en DMF/DCM 1:4 (5 ml) se trató con D2 (50 mg, 0,256 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche. Se añadieron resinas depuradoras (PS-*tris*amina, PS-isocianato y Si-

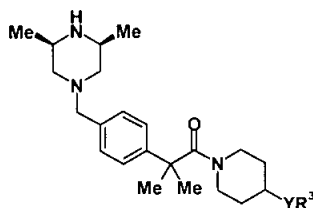
carbonato), la mezcla se agitó durante 2 h y después se filtró y se concentró para dar el (2*R*,6*S*)-4-{[4-(2-{4-[(4-fluorofenil)amino]-1-piperidinil]-1,1-dimetil-2-oxoetil)fenil]-metil}-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo, EM (ES): MH⁺ 567. Este conjunto se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) durante 1 h. Los

5 disolventes se separaron a vacío para dar la sal de dihidrocloruro del compuesto del título (115 mg). EM (ES): MH⁺ 467.

Los siguientes ejemplos, E30-E31, se prepararon a partir de D48 y la amina precursora indicada en la tabla, usando métodos similares a los descritos en el

Ejemplo 29.

10 Los compuestos tienen la estructura general:



en la que YR³ se ilustra en la siguiente tabla

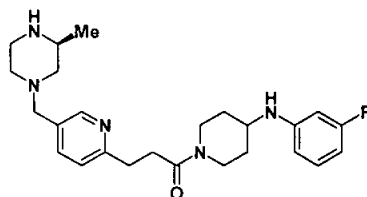
<u>Ejemplo</u>	<u>Amina precursora</u>	<u>Compuesto</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
30	D5b	1-[2-(4-{[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)-2-metilpropanoil]- <i>N</i> -(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E30)		467
31	D15	(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-{[4-(2-{4-[(4-Fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]-1,1-dimetil-2-oxoetil)fenil]metil}-3,5-dimetilpiperazina (E31)		468

Ejemplo 32:

15 *N*-(3-Fluorofenil)-1-[3-(5-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}-2-piridinil)propanoil]-4-piperidinamina (E32)

PB61519

64

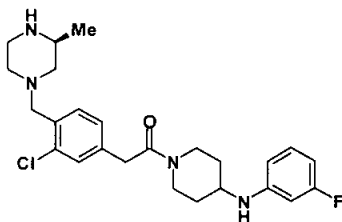


Una solución de D52 (47 mg, 0,082 mmol) se hidrogenó en MeOH (4 ml) con catalizador de negro de paladio (23 mg) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se trató y se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (4 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8,42 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,20 (1H, d), 7,08 (1H, q), 6,26-6,41 (3H, m), 4,50 (1H, m), 3,92 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,46 (2H, m), 3,15 (3H, m), 2,81-2,98 (6H, m), 2,73 (2H, d), 2,05 (3H, m), 1,67 (2H, m), 1,39 (2H, m), 1,06 (1H, m), 1,02 (3H, d). EM (ES): MH⁺ 440.

El conjunto se convirtió en la sal de hidrocloreuro del compuesto del título (4 mg).

Ejemplo 33:

1-[(3-cloro-4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E33)



A una solución de D55 (156 mg, 0,28 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se basificó a pH 14 con solución concentrada de NaOH y después se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (118 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,43 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,09 (2H, m), 6,38 (1H, td), 6,33 (1H, dd), 6,26 (1H, m), 4,52 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,70 (2H, s), 3,62 (1H, m), 3,57 (2H, s), 3,44 (1H, m), 3,16 (1H, m), 2,91 (4H, m), 2,77 (2H, m), 2,07 (3H, m), 1,78 (1H, t), 1,33 (1H, m), 1,15 (1H, m), 1,02 (3H, d). EM (ES): MH⁺ 459/461

El conjunto se disolvió en MeOH y se trató con HCl en Et₂O 1 M (0,28 ul)

para dar la sal de hidrocloreto del compuesto del título (106 mg). EM (ES): MH^+ 459/461.

Protocolo del ensayo FLIPR de agonista funcional de GPR38

24 horas antes del ensayo, se sembraron células CHO-K1 que expresaban establemente el receptor GPR38 (10.000 células/pocillo) en placas de microvaloración de 384 pocillos de fondo transparente y paredes negras, recubiertos de poli-D-lisina (Greiner). El día del ensayo, se aspiró el medio de las placas de células usando un lavador de células (dejando 10 μ l de medio). Las células se cargaron inmediatamente con tampón de carga [Tyrodes (agua Elga + NaCl 145 mM + KCl 5 mM + HEPES 20 mM + glucosa 10 mM + $MgCl_2$ 1 mM) + $CaCl_2$ 1,5 mM + Probenicida 0,714 mg/ml (previamente disuelto en NaOH 1 M) + negro brillante 0,25 mM + colorante Fluo 4 2 μ M], y se incubaron a 37,5°C durante 1 hora.

Después las placas se ensayaron en un lector de placa de formación de imagen fluorométrica (FLIPR, Molecular Devices).

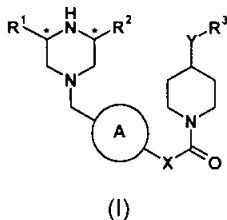
Se prepararon placas maestras de compuesto en DMSO al 100%. Se usó una concentración máxima 3 mM (dando una concentración final en el ensayo 12 μ M) y está se diluyó 1 en 4 de forma seriada. Se transfiere 1 μ l de la placa maestra a una placa hija, a la que se añadieron 50 μ l de tampón de dilución de compuesto (Tyrodes + BSA a 1 mg/ml + $CaCl_2$ 1,5 mM). En el FLIPR, se añadieron 10 μ l de compuesto de ensayo a las células y se midieron los cambios en la fluorescencia en un periodo de tiempo de 1 minuto. Se usó el cambio máximo en la fluorescencia respecto al valor inicial para determinar las curvas de respuesta agonista y respuesta a la concentración, usando una ecuación logística de 4 parámetros.

Los compuestos de la invención ilustrados tienen una $pCE_{50} > 6,5$ en el ensayo FLIPR.

REIVINDICACIONES

Comentario [s5]: Todavía no se han hecho cambios en esta sección. Actualizarlo cuando se esté de acuerdo con el contenido principal.

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



en la que:

A es fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $C_{(1-4)}$ o alcoxi $C_{(1-4)}$;

R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo $C_{(1-4)}$;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

X es $(CR^4R^5)_n$;

n es 1 ó 2;

Y es NH, O o CH_2 ;

R^4 y R^5 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo $C_{(1-4)}$.

2. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que:

A es fenilo o piridilo;

R^1 es hidrógeno o metilo;

R^2 es hidrógeno o metilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido;

Y es NH o O;

X es $(CR^4R^5)_n$;

n es 1 ó 2; y

R^4 y R^5 son de forma independiente hidrógeno o metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el sustituyente (piperazinil)metileno y X están en para entre sí en el anillo A.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ y R² son distintos de hidrógeno y los carbonos C* de la piperazina tienen la configuración 3*R*, 5*S*.

5

5. Un compuesto seleccionado entre:

1-[(4-[[[(3*R*, 5*S*)-3, 5-dimetil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-*N*-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina

10

N-(3-Fluorofenil)-1-[(4-[[[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina

N-(4-fluorofenil)-1-[(4-[[[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina

3-({1-[(4-[[[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinil}amino)-benzonitrilo

15

4-({1-[(4-[[[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinil}amino)-benzonitrilo

N-(3, 4-difluorofenil)-1-[(4-[[[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina

N-[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]-1-[(4-[[[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina

20

(3*S*)-1-[[4-(2-{4-[(4-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil}-2-oxoetil)fenil]metil]-3-metilpiperazina

(3*S*)-1-[[4-(2-{4-[(3-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil}-2-oxoetil)fenil]metil]-3-metilpiperazina

25

1-[(4-[[[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina

1-[(4-[[[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina

N-(3-fluorofenil)-1-[[4-(1-piperazinilmetil)fenil]acetil]-4-piperidinamina

30

N-(3-fluorofenil)-1-[(4-[[[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina

N-(3, 4-difluorofenil)-1-[(4-[[[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina

(3*R*)-1-[[4-(2-{4-[(4-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil}-2-oxoetil)fenil]metil]-3-

metilpiperazina

(3R)-1-[[4-(2-{4-[(3-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil}-2-oxoetil)fenil]metil]-3-

metilpiperazina

4-({1-[(4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinil}oxi)-

5 benzonitrilo

4-({1-[(4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinil}amino)-

benzonitrilo

3-({1-[(4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinil}amino)-

benzonitrilo

10 1-[(4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina

N-(3-fluorofenil)-1-[(3-(metiloxi)-4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}

fenil)acetil]-4-piperidinamina

2-fluoro-5-({1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinil}-

15 amino)benzonitrilo

1-[3-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)propanoil]-N-(4-

fluorofenil)-4-piperidinamina

1-[3-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)propanoil]-N-(3-

fluorofenil)-4-piperidinamina

20 N-(4-fluorofenil)-1-[3-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)propanoil]-4-piperidinamina

N-(3-fluorofenil)-1-[3-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)propanoil]-4-

piperidinamina

1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)propanoil]-N-(4-

25 fluorofenil)-4-piperidinamina

1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)propanoil]-N-(3-

fluorofenil)-4-piperidinamina

1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)-2-metilpropanoil]-N-(4-

fluorofenil)-4-piperidinamina

30 1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)-2-metilpropanoil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina

(3R,5S)-1-[[4-(2-{4-[(4-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil}-1,1-dimetil-2-

oxoetil)fenil]metil]-3,5-dimetilpiperazina

N-(3-fluorofenil)-1-[3-(5-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)-2-

piridinil)propanoil]-4-piperidinamina

1-[(3-cloro-4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-*N*-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina

5 *N*-(2-fluorofenil)-1-[(4-[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinamina

N-(3-fluorofenil)-1-[(5-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil)-2-piridinil]acetil]-4-piperidinamina

2-[(1-[(4-[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinil]amino)benzonitrilo

10 hidrocloreto de 2-fluoro-4-[(1-[(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinil]amino)benzonitrilo

6. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por los receptores GPR38.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la afección o trastorno son los trastornos de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, pseudoobstrucción intestinal, íleo parálítico después de cirugía u otra manipulación, emesis, estasis gástrica o hipomotilidad causada por diferentes enfermedades tales como la diabetes y/o por la administración de otros fármacos, enfermedad de Crohn, colitis, caquexia asociada con enfermedades avanzadas tales como el cáncer y/o su tratamiento, caquexia relacionada con el apetito/metabolismo y otros trastornos tales como la incontinencia.

8. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para fabricar un medicamento para usar en el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por receptores GPR38.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la afección o trastorno son los trastornos de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, pseudoobstrucción intestinal, íleo parálítico después de cirugía u otra manipulación, emesis, estasis gástrica o

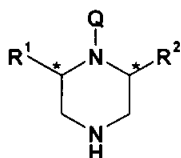
hipomotilidad causada por diferentes enfermedades tales como la diabetes y/o por la administración de otros fármacos, enfermedad de Crohn, colitis, caquexia asociada con enfermedades avanzadas tales como el cáncer y/o su tratamiento, caquexia relacionada con el apetito/metabolismo y otros trastornos tales como la

5

10. Un procedimiento para preparar un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, cuando A es fenilo y X es CH₂ que comprende

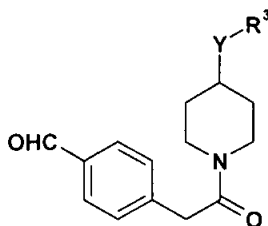
10

a) hacer reaccionar un compuesto of fórmula (II)



(II)

en la que R¹ y R² son como se definen para la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que Y y R³ son como se definen para la fórmula (I), en condiciones de reacción adecuadas para una alquilación reductora, en un disolvente adecuado, y

15

b) después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

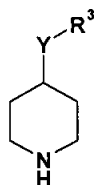
20

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

25

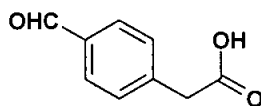
11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (III), cuyo

procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

- 5 en la que R³ e Y son como se definen en relación con la fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (V)

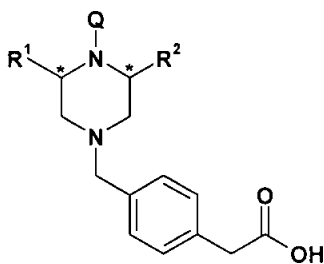


(V)

- 10 en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado.

12. Un procedimiento para preparar un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, cuando A es fenilo y X es CH₂ que comprende

- 15 a) hacer reaccionar un compuesto of fórmula (VI)



(VI)

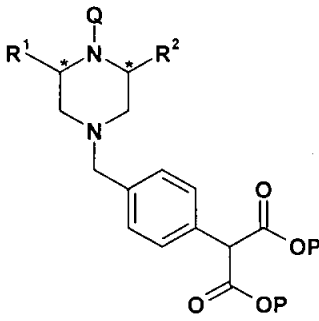
- 20 en la que R¹ y R² son como se definen en relación con la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, en un disolvente adecuado; y

b) después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector; o
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

5

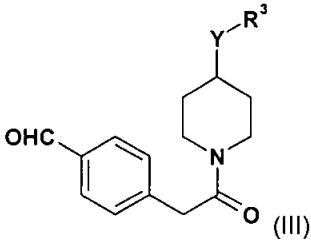
13. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VI), que comprende la hidrólisis y descarboxilación de un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en la que R¹, R², y Q son como se definen en la reivindicación 12 y P es un grupo alquilo adecuado.

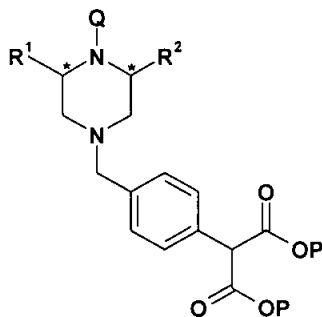
14. Un compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), en las que R¹, R², R³ e Y son como se definen en relación con la fórmula (I) en la reivindicación 1, Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y P es un grupo alquilo adecuado



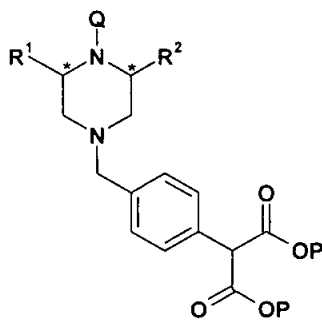
(III)

PB61519

73



(VI)



(VII).

5

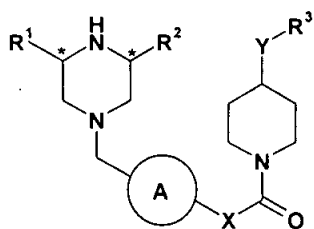
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

16. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15.

17. Un método de tratamiento para afecciones o trastornos en mamíferos incluyendo seres humanos, que pueden ser mediados por receptores GPR-38.

Resumen

La presente invención se refiere a nuevos derivados de bencilpiperazina tal como los compuestos de fórmula (I), que tienen actividad como agonistas del receptor GPR38



(I)

y al uso de dichos compuestos o sus composiciones farmacéuticas en el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 February 2007 (01.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/012479 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 401/10 (2006.01) *A61P 1/08* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(74) Agent: FILLER, Wendy, Anne; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/007390

(22) International Filing Date: 24 July 2006 (24.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0515381.2 26 July 2005 (26.07.2005) GB
0611469.8 9 June 2006 (09.06.2006) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **JOHNSON, Christopher, Norbert** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **MACPHERSON, David, Timothy** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **STANWAY, Steven, James** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **STEMP, Geoffrey** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **THOMPSON, Mervyn** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **WESTAWAY, Susan, Marie** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

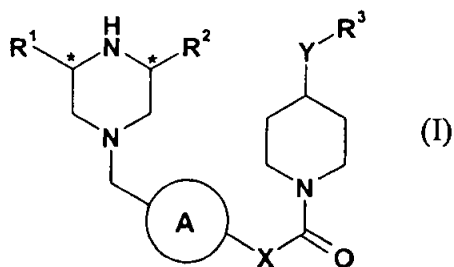
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
26 April 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BENZYLPIPERAZINE DERIVATES AND THEIR MEDICAL USE



(57) Abstract: The present invention relates to benzylpiperazine derivatives such as compounds of formula (I), which have activity as agonists of the GPR38 receptor and the use of such compounds or pharmaceutical compositions thereof in the preparation of medicaments suitable for the treatment of gastrointestinal disorders.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/10 A61K31/496 A61P1/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/85694 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 15 November 2001 (2001-11-15) cited in the application page 1, lines 14,15 page 3, line 14 examples 14-16 claim 37 -----	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 February 2007

Date of mailing of the international search report

01/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, Wolfgang

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 6, 7 and 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0185694	A	15-11-2001	AU	5337401 A	20-11-2001
			BG	107243 A	31-07-2003
			CA	2408288 A1	15-11-2001
			CN	1440390 A	03-09-2003
			CZ	20023646 A3	15-10-2003
			EP	1294695 A2	26-03-2003
			JP	2003532710 T	05-11-2003
			MX	PA02010896 A	06-09-2004
			SK	15822002 A3	04-05-2004

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2006/007390

International filing date (day/month/year)
24.07.2006

Priority date (day/month/year)
26.07.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/10 A61K31/496 A61P1/08

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Hoepfner, Wolfgang

Telephone No. +49 30 25901-337



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. 164
PCT/EP2006/007390

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 6,7,17

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 6,7,17 w.r.t. industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13~~ter~~.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. 166
PCT/EP2006/007390

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-5, 8-16
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 6, 7 and 17 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

D1: WO 01/85694 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 15 November 2001
(2001-11-15) cited in the application

Novelty

The document D1 discloses morpholine-based motilin antagonists, from which the compounds of Formula (I) of claim 1 *inter alia* structurally differ in that they are based on piperazine and piperidine (see page 1, lines 14, 15; page 3, line 14; Examples 14-16; claim 37).

Consequently, novelty has to be acknowledged for the subject-matter of independent claims 1, 2, 5, 6, 8 and 10-17 and dependent claims 3, 4, 7 and 9.

Inventive step

The main distinguishing feature between the novel subject-matter and D1 is to be seen in that the compounds of claim 1 are based *inter alia* on piperazine and piperidine.

In the absence of any evidence for an unexpected technical effect linked to this feature, the objective problem underlying the said novel subject-matter can merely be seen as the provision of further compounds suitable for the treatment of gastrointestinal disorders.

The claimed solution to this very general problem was the provision of the particular compounds of Formula (I) of claim 1.

However, since this solution was not derivable from D1, the presence of inventive step has

to be acknowledged for the novel subject-matter, even in the absence of an unexpected technical advantage.

Industrial applicability

There is no doubt that the subject-matter of the present claims 1-5 and 8-16 is industrially applicable.

However, for the assessment of the present claims 6, 7 and 17 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

"Optionally substituted" (see e.g. claim 1) renders the claim(s) concerned unclear.

Moreover, it does not appear to be credible that the problem underlying the invention can be solved with any arbitrarily "substituted" compound.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007305- -00000-0000

Fecha: 2008-01-25 16:01:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 168



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha 25 ENE. 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

170

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	8 7305
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/007390
	Fecha inicio fase nacional	26/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1602

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 FEB. 2008
adpall