



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 853**

51 Int. Cl.:  
**C07D 333/62** (2006.01)  
**C07D 333/54** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**A61K 31/381** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02714914 .5**  
86 Fecha de presentación : **15.02.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1392676**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

54 Título: **Derivados heterocíclicos de urea y su uso como ligandos de receptores de dopamina D<sub>3</sub>.**

30 Prioridad: **16.02.2001 US 269654 P**  
**23.07.2001 GB 0117950**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2007**

73 Titular/es: **AVENTIS PHARMACEUTICALS Inc.**  
**55 Corporate Drive**  
**Bridgewater, New Jersey 08807, US**

72 Inventor/es: **Hendrix, James, A.;**  
**Strupczewski, Joseph, T.;**  
**Bordeau, Kenneth, J.;**  
**Brooks, Sarah;**  
**Hemmerle, Horst;**  
**Urmann, Matthias;**  
**Zhao, Xu-Yang y**  
**Mueller, Paul, Justin.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 275 853 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados heterocíclicos de urea y su uso como ligandos de receptores de dopamina D<sub>3</sub>.

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados heterocíclicos que se unen selectivamente al receptor de dopamina D<sub>3</sub>. Por lo general, se cree que los efectos terapéuticos de los agentes antipsicóticos (neurolépticos) disponibles actualmente se ejercen a través del bloqueo de receptores D<sub>2</sub>; sin embargo, también se cree que este mecanismo es responsable de los efectos secundarios extrapiramidales (eps) asociados con muchos agentes neurolépticos indeseables. Sin intención de limitarse por la teoría, se ha sugerido que el bloqueo del receptor de dopamina D<sub>3</sub> puede producir una actividad antipsicótica beneficiosa sin eps significativos. (Véase, por ejemplo, Sokoloff *et al*, *Nature*, 1990; 347: 146-151; y Schwartz *et al*, *Clinical Neuropharmacology*, Vol 16, No. 4, 295-314, 1993). Este receptor es muy abundante en regiones cerebrales asociadas con funciones emocionales y cognitivas. Los compuestos que se unen selectivamente al receptor de dopamina D<sub>3</sub> son útiles en el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central. Estos trastornos del sistema nervioso central incluyen las siguientes indicaciones:

- 1) Psicosis (incluyendo esquizofrenia) - Véase, por ejemplo, *Biochem Pharmacol*, 1992, 3(4), 659-66; *Clin Neuropharmacol*, 1993, 16(4), 295-314; *Neuropsychopharmacology*, 1997, 16(6), 375-84; *Am J Psychiatry*, 1999, 156(4), 610-616; *Psychopharmacology (Berl)*, 1995, 120(1), 67-74,
- 2) Dependencia y abuso de sustancias - Véase, por ejemplo, *Neuroreport*, 1997, 8(9-10), 2373-2377; *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 278(3), 1128-37; *Brain Res Mol Brain Res*, 1997, 45(2), 335-9,
- 3) Trastornos del Estado de Ánimo (incluyendo manía, trastornos depresivos y trastornos bipolares) - Véase, por ejemplo, *Clin Neuropharmacol*, 1998, 21 (3), 176-80; *Am J Med Genet*, 1998, 81 (2), 192-4; *J Clin Psychiatry*, 1995, 56(11), 514-518; *J Clin Psychiatry*, 1995, 56(9), 423-429; *Am J Med Genet*, 1995, 60 (3), 234-237; *Pharmacopsychiatry*, 1999, 32(4), 127-135; *J Affect Disord*, 1999, 52(1-3), 275-290; *Am J Psychiatry*, 1999, 156(4), 610-616,
- 4) trastornos discinéticos (incluyendo enfermedad de parkinson, parkinsonismo, discinesia tardía inducida por neurolépticos y síndrome de Gilles de la Tourette) - Véase, por ejemplo, *Clin Neuropharmacol*, 2000, 23 (1), 34-44; *Eur J Pharmacol*, 1999, 385(1), 39-46,
- 5) trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia) - El agonista de D<sub>3</sub> pramipexol produce narcolepsia. Un antagonista de D<sub>3</sub> sería útil para revertir este efecto secundario indeseable. Véase *Aust Fam Physician*, 1999, 28(7), 737; *Neurology*, 1999, 52(9), 1908-1910,
- 6) trastornos de ansiedad (incluyendo trastornos obsesivo-compulsivos) - Véase, por ejemplo, *Physiol Behav*, 1997, 63(1), 137-141; *J Clin Psychiatry*, 1995, 56(9), 423-429; *J Psychiatry Neurosci*, 2000, 25(2), 185; *J Affect Disord*, 1999, 56(2-3), 219-226,
- 7) náuseas - Se usan antagonistas de dopamina solos y junto con antagonistas de 5HT<sub>3</sub>. Véase, por ejemplo, *Support Care Cancer*, 1998, 6(1), 8-12; *Support Care Cancer*, 2000, 8(3), 233-237; *Eur J Anaesthesiol*, 1999, 16(5), 304-307,
- 8) demencia - Véase, por ejemplo, *Behav Brain Res*, 2000, 109(1), 99-111; *Neuroscience*, 1999, 89(3), 743-749,

Los ligandos del receptor de dopamina D<sub>3</sub> también son útiles para el tratamiento de la disfunción renal. (Véase el documento WO 200067847)

**Sumario de la invención**

Esta invención se refiere a una clase de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son moduladores selectivos de los receptores de dopamina D<sub>3</sub>. Los compuestos pueden actuar como agonistas, agonistas parciales, antagonistas o moduladores alostéricos de receptores de dopamina D<sub>3</sub>, y son útiles para una diversidad de aplicaciones terapéuticas.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar trastornos del sistema nervioso central asociados con la actividad del receptor de dopamina D<sub>3</sub> en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento para aliviar dicho trastorno. Las afecciones o trastornos del sistema nervioso central que pueden tratarse con estos compuestos incluyen trastornos psicóticos, dependencia de sustancias, abuso de sustancias, trastornos discinéticos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, discinesia tardía inducida por neurolépticos, síndrome de Gilles de la Tourette y enfermedad de Huntington), náuseas, demencia, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del ritmo circadiano y trastornos del estado de ánimo.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con uno o más antagonistas de los receptores de dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> o 5HT.

5 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a procesos para la preparación de la clase de compuestos descrita en este documento.

También están dentro del alcance de esta invención métodos de uso de estos nuevos compuestos como agentes de obtención de imágenes para receptores de dopamina D<sub>3</sub>. Se presentan métodos de uso de estos compuestos como  
10 agentes de obtención de imágenes, así como intermedios y métodos para obtener los agentes de obtención de imágenes.

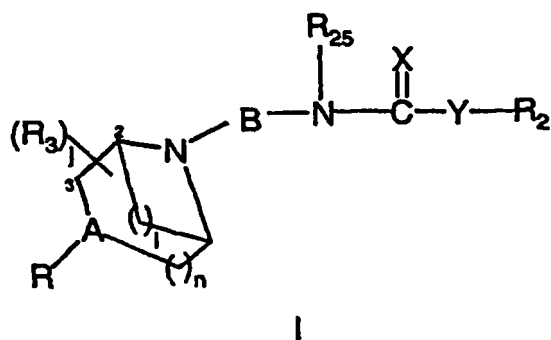
**Descripción detallada de la invención**

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula I.

15

Un compuesto de fórmula (I):

20



30

en la que

35

A es CH o N;

Y es O o NR<sub>1</sub>

donde R<sub>1</sub> es

40

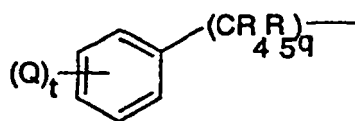
a) hidrógeno;

b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

45

c)

50



donde

55

cada Q es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o trifluorometilo;

cada R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

t es 0 ó 1; y

60

q es 0 ó 1;

j es 0, 1 ó 2;

n es 1 ó 2;

65

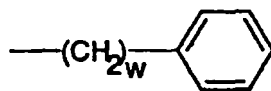
cuando n es 1, i es 0 ó 2;

cuando n es 2, i es 0;

ES 2 275 853 T3

R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o

5



donde

10

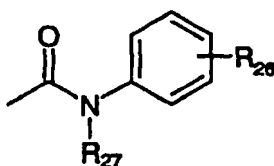
w es 1, 2 ó 3;

X es O o S;

15

R<sub>25</sub> es hidrógeno o

20



25

donde

R<sub>27</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>26</sub> es hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está insaturado o saturado;

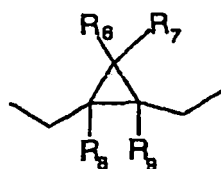
30

-B- es un grupo seleccionado entre (a) - (e):

(a)  $-(CR_{21}R_{22})_m-$

(b)

35



40

(c)

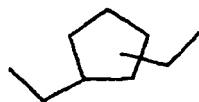
45



50

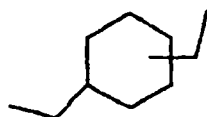
(d)

55



(e)

60



65

donde

m es 3, 4, 5 ó 6;

## ES 2 275 853 T3

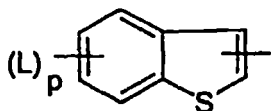
cada  $R_{21}$  y  $R_{22}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o  $-(CH_2)_aOH$  donde  $a$  es 0, 1 ó 2;

cada uno de  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  es independientemente hidrógeno, halógeno o

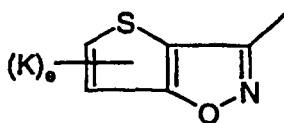
alquilo  $C_1-C_3$  con la condición de que cuando  $R_8$  es alquilo  $C_1-C_3$ ,  $R_9$  no sea alquilo  $C_1-C_3$ ;

R es un grupo seleccionado entre (a) - (c):

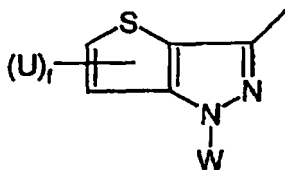
a)



b)



c)



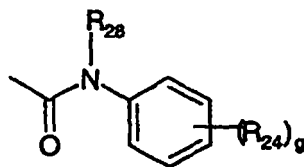
donde

cada L es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno o trifluorometilo;

cada U es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , CHO, halógeno,  $-(CH_2)_bOH$ , o  $-(CH_2)_bOal$ -alquilo  $C_1-C_6$  donde  $b$  es 1 ó 2;

cada K es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , CHO, halógeno,

$-(CH_2)_bOH$ , o  $-(CH_2)_bOal$ alquilo  $C_1-C_6$  donde  $b$  es como se ha definido anteriormente; W es hidrógeno o



donde  $R_{28}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

cada  $R_{24}$  es independientemente trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi  $C_1-C_6$  o halógeno; y

$g$  es 0, 1 ó 2;

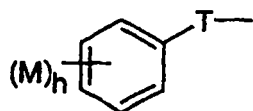
$p$  es 0, 1 ó 2;

$e$  es 0, 1 ó 2;

$f$  es 0, 1 ó 2;

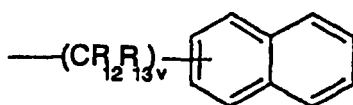
R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado entre (a) - (t):

5 (a)



10

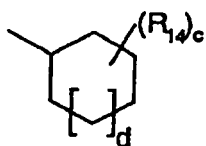
(b)



15

20

(c)



25

30

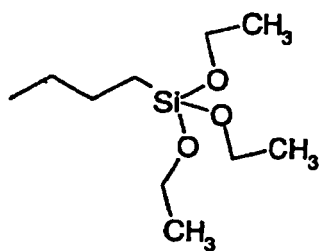
(d)



35

40

(e)



45

50

55

(f) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>

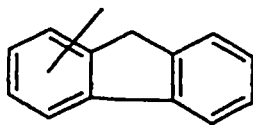
(g)  $-(CR_{15}R_{16})_sCO_2$ alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

60

65

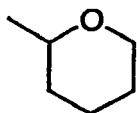
(h)

5



(i)

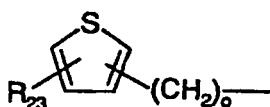
10



15

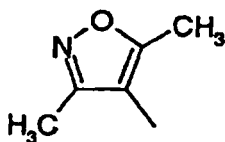
(j)

20



(k)

25



30

(l)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$

(m)  $-(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_r\text{Oalquilo C}_1\text{-C}_2$

35

(n)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$

(o)  $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_q\text{CZ}_3$

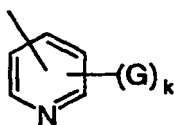
40

(p)  $-\text{CO}_2\text{Ph}$

(q)  $-\text{COCV}_3$

(r)

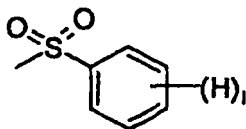
45



50

(s)

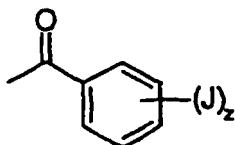
55



60

(t)

65



## ES 2 275 853 T3

donde

-T- se selecciona entre (i) o (ii):

5 (i)  $-(CR_{10}R_{11})_u-$

donde

u es 0, 1 ó 2; y cada  $R_{10}$  y  $R_{11}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

10

(ii)



cada M, G, H y J se selecciona independientemente entre:

20

(1) hidrógeno;

(2) halógeno;

(3) alquilo  $C_1-C_6$ ;

25

(4) alcoxi  $C_1-C_6$ ;

(5) fenoxi;

30

(6) fenilo;

(7) trifluorometilo;

(8) trifluorometoxi;

35

(9)  $-CO_2-R_{19}$  donde  $R_{19}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

(10)  $-CO$ alquilo  $C_1-C_6$ ;

40

(11) hidroxilo;

(12)  $-(CH_2)-OR_{20}$  donde  $R_{20}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

(13)  $-C(CH_2)CH_3$ ;

45

(14)  $-NO_2$ ;

(15)  $-SCH_3$ ;

50

(16) benciloxi; y

(17)  $-CN$ ;

55

cada  $R_{12}$  y  $R_{13}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

v es 0 ó 1;

$R_{14}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

60

c es 0, 1 ó 2;

d es 0 ó 1;

65

cada  $R_{15}$  y  $R_{16}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

s es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;



o es 1 ó 2;

5 cada R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o

CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

r es 2 ó 3;

10 cada R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> es independientemente hidrógeno o

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

R<sub>23</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

15 Z es cloro o flúor;

q es 0 ó 1;

20 V es cloro o flúor; y

h, k, l, y z son 0, 1, 2 ó 3,

25 La presente invención se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula I como se ha representado anteriormente en formas racémicas o estereoisoméricamente puras.

Los términos que se usan en este documento tiene los siguientes significados:

30 a) La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a una sal de adición de ácidos o a una sal de adición de bases que es compatible con el tratamiento de los pacientes para el uso deseado.

35 La expresión “sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable” es cualquier sal de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos, no tóxica, de los compuestos básicos representados por la Fórmula I o cualquiera de sus intermedios. En los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas se incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y sales metálicas ácidas tales como monohidrógeno-ortofosfato sódico e hidrógeno-sulfato potásico. En los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas se incluyen los ácidos mono, di y tricarbónicos. Son ilustrativos de dichos ácidos, por ejemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluenosulfónico y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico. Se pueden formar sales de mono o diácido, y dichas sales pueden existir en forma hidratada, solvatada o sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición de ácidos de estos compuestos son más solubles en agua y en diferentes disolventes orgánicos hidrófilos, y en comparación con sus formas de base libre, generalmente muestran puntos de fusión más altos.

45 La expresión “sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de adición de bases orgánicas o inorgánicas, no tóxicas, de los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de sus intermedios. Son ejemplos hidróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo tales como hidróxidos de sodio, potasio, calcio, magnesio o bario; amoniaco, y aminas alifáticas, alicíclicas o aromáticas tales como metilamina, trimetilamina y picolina. El experto en la técnica conocerá los criterios de selección para la sal adecuada.

50 b) El término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Se incluyen los isómeros de imágenes especulares (enantiómeros), geométricos (cis/trans), e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereoisómeros).

55 c) El término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada, según sea apropiado para la fórmula, especificado por la cantidad de carbonos en el alquilo, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se refiere a alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada, de uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis carbonos, como puede ser el caso, o cualquier intervalo del mismo, por ejemplo, pero sin limitación, C1-2, C1-3, C1-4, C1-5, C2-3, C2-4, C2-5, C2-C6, C3-C4, C3-5, C3-6, C4-5, C4-6, C5-6, etc.

60 d) La expresión “paciente” se refiere a un animal de sangre caliente, tal como, por ejemplo, rata, ratón, perros, gatos, cobayas y primates tales como seres humanos.

65 e) El término “tratar” o “para tratar” se refiere a aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas en una base temporal o permanente, o prevenir o retardar la aparición de los síntomas del trastorno o afección indicados.

## ES 2 275 853 T3

f) La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz para tratar el trastorno o afección indicados.

5 g) El “vehículo farmacéuticamente aceptable” es un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico que se mezcla con el ingrediente activo para permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación capaz de administración al paciente. Un ejemplo de dicho vehículo es un aceite farmacéuticamente aceptable que se utiliza de forma típica para la administración parenteral.

10 h) “Psicosis” o “trastornos psicóticos” significa afecciones en las que el paciente experimenta un trastorno mental grave de origen orgánico y/o emocional caracterizado por una alteración de la personalidad y pérdida de contacto con la realidad, a menudo con delirios, alucinaciones o ilusiones. En el término psicosis se incluyen la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico leve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico no especificado de otra forma y trastorno psicótico inducido por sustancias, como se define por el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed., publicado en 1994 por la Asociación Psiquiátrica Americana, Washington D.C. USA, incorporado en este documento como referencia.

15 i) “Dependencia de sustancias” significa una afección en la que el paciente presenta un patrón anormal de uso de sustancias, que produce un deterioro o malestar clínicamente significativo. Hay un patrón de autoadministración repetida que normalmente produce tolerancia, adicción y una toma de drogas compulsiva.

20 j) “Abuso de sustancias” significa una afección en la que el paciente presenta un patrón anormal de uso de sustancias que se manifiesta por consecuencias adversas recurrentes y significativas relacionadas con el uso repetido de sustancias. Puede haber una incapacidad repetida de cumplir las obligaciones diarias, uso repetido en situaciones en las que es físicamente peligroso, múltiples problemas legales y problemas sociales e interpersonales recurrentes. A diferencia de los criterios para la dependencia de sustancias, los criterios para el abuso de sustancias no incluyen tolerancia, adicción o un patrón de uso compulsivo y en su lugar sólo incluyen las consecuencias perjudiciales del uso repetido.

25 k) “Enfermedad de Parkinson” significa una afección neurológica que progresa lentamente, caracterizada por temblores, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. Otras manifestaciones incluyen depresión y demencia.

l) “Parkinsonismo” significa una afección en la que el paciente presenta signos o síntomas parkinsonianos (es decir temblor, rigidez muscular o acinesia) que se desarrolla en asociación con el uso de medicación neuroléptica.

30 m) “Discinesia tardía inducida por neurolépticos” significa un trastorno caracterizado por movimientos involuntarios de la lengua, mandíbula, tronco o extremidades que se ha desarrollado en asociación con el uso de medicación neuroléptica. Los movimientos involuntarios pueden ser coreiformes, atetoides o rítmicos.

35 n) “Síndrome de Gilles de la Tourette” significa una afección que se manifiesta por tics motores y vocales. (Un tic es una vocalización o movimiento estereotipado, repentino, rápido, recurrente, no rítmico.) La alteración produce una notable molestia o un deterioro significativo en el aspecto social, ocupacional u otras áreas funcionales importantes. Aparece antes de los dieciocho años y la alteración no se debe a efectos fisiológicos de una sustancia ni a un trastorno general.

40 o) “Demencia” significa trastornos caracterizados por el desarrollo de múltiples déficits cognitivos que incluyen el deterioro de la memoria y se deben a los efectos fisiológicos directos de un trastorno general, a los efectos persistentes de una sustancia o a múltiples etiologías (por ejemplo, los efectos combinados de la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad de Alzheimer). Para diagnosticar la demencia es necesario el deterioro de la memoria, que es un síntoma prematuro prominente. Los trastornos de demencia comparten una presentación de síntomas comunes, pero se diferencian basándose en la etiología. Véanse los criterios de diagnóstico en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed., Asociación Psiquiátrica Americana.

45 p) “Trastornos de ansiedad” significa trastornos que incluyen trastorno afectivo estacional, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una enfermedad médica general, trastorno de ansiedad inducida por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otra forma, como se define en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed.

50 q) “Trastornos del sueño” significa trastornos que incluyen trastornos primarios del sueño, trastorno del sueño relacionado con otro trastorno mental, trastorno del sueño debido a una enfermedad médica general y trastorno del sueño inducido por sustancias como se define en la Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed. Los trastornos primarios del sueño son aquellos que no se deben a ninguna de las etiologías indicadas posteriormente (es decir, otro trastorno mental, una enfermedad médica general o una sustancia). Se supone que los trastornos primarios del sueño se producen por anomalías endógenas en los mecanismos de generación o temporización del sueño-vigilia, que a menudo se complican por factores de acondicionamiento. Los trastornos primarios del sueño a su vez se subdividen en disomnias (caracterizadas por anomalías en la cantidad, calidad o temporización del sueño) y parasomnias (caracterizadas por un comportamiento anormal o sucesos fisiológicos que se producen en asociación con el sueño,

## ES 2 275 853 T3

con fases específicas del sueño o con transiciones entre sueño y vigilia). Un ejemplo representativo de un trastorno primario del sueño es la narcolepsia. La narcolepsia se caracteriza por ataques irresistibles repetidos de sueño reparador, cataplejía e intrusiones recurrentes de elementos de sueño con movimiento rápido de los ojos (REM) en el periodo de transición entre sueño y vigilia.

5

r) Los “trastornos del estado de ánimo” son trastornos que tienen una alteración en el estado de ánimo como característica predominante. Como se define en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed., los trastornos del estado de ánimo se dividen en los trastornos depresivos (“depresión unipolar”), los trastornos bipolares y dos trastornos basados en la etiología - trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad médica general y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias. Los trastornos depresivos (es decir, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastorno depresivo no especificado de otra forma) se distinguen de los trastornos bipolares por el hecho de que no hay ninguna historia de que se haya producido un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco. Los trastornos bipolares (es decir, el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II, el trastorno ciclotímico y el trastorno bipolar no especificado de otra forma) implican la presencia (o historia) de episodios maníacos, episodios mixtos o episodios hipomaníacos, normalmente acompañados por la presencia (o historia) de episodios depresivos mayores.

s) “Trastorno del ritmo circadiano” significa un patrón persistente o recurrente de interrupción del sueño que conduce a una excesiva somnolencia o insomnio que se debe a un desacoplamiento entre el programa de sueño-vigilia requerido por el entorno de una persona y su patrón circadiano de sueño-vigilia. Las alteraciones del sueño producen molestias clínicamente significativas o deterioro en el aspecto social, ocupacional u otras áreas funcionales importantes. La alteración no se produce exclusivamente durante el transcurso de otro trastorno del sueño u otro trastorno mental. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga, una medicación) o a una enfermedad médica general.

Los compuestos preferidos son aquellos en los que X es O, Y es NH y -B- es un grupo (a) o un grupo (b). Cuando B es un grupo (a), se prefiere adicionalmente que m sea 4, cuando -B- es un grupo (b), entonces se prefiere adicionalmente que R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> sea hidrógeno. Se prefiere que R<sub>2</sub> sea un grupo (a) o un grupo (c). Cuando R<sub>2</sub> es un grupo (a), se prefiere adicionalmente que M sea hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo y se prefiere adicionalmente que T sea (i) donde u es 0 ó 1, Cuando R<sub>2</sub> es un grupo (c), se prefiere adicionalmente que d sea 1 y se prefiere adicionalmente que R<sub>14</sub> sea alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Las realizaciones específicas de la invención incluyen los compuestos indicados en la Tabla III.

Las realizaciones preferidas de la invención son los compuestos de Fórmula I indicados en la Tabla III que muestran potencia de D3 mejorada. Los compuestos particularmente preferidos incluyen los siguientes:

1-(4-Metoxi-fenil)-3-{4-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-urea

1-p-Tolil-3-{4-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-urea

1-{4-[4-(2,6-Difluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-p-tolil-urea

1-{4-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-(4-cloro-fenil)-urea

1-(4-Acetil-fenil)-3-[4-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-butil}-urea

1-(4-Etoxi-fenil)-3-[4-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-butil}-urea

1-(4-Etoxi-fenil)-3-{4-[4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-butil}-urea

1-{4-[4-(6-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-butil}-3-(2-fluoro-fenil)-urea

1-{4-[4-(6-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-butil}-3-(3-trifluorometilfenil)-urea

1-{4-[4-(6-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-butil}-3-(4-metoxi-fenil)-urea.

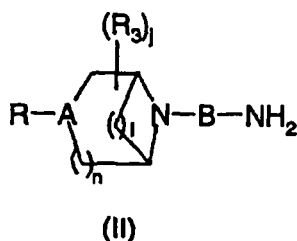
1-(3-Imidazol-1-il-propil)-3-((1R,2R)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil)-urea (MDL 833306)

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por varios métodos. Los esquemas I a VI muestran las rutas diferentes para preparar los compuestos de Fórmula I.

Los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden sintetizarse siguiendo o combinando una o más de las etapas que se describen a continuación, no necesariamente en el orden en el que se presentan. A lo largo de la descripción de las etapas sintéticas, las definiciones de R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n, j, i, X, Y, B y A son como se han dado anteriormente a menos que se establezca o indique otra cosa, y otras nomenclaturas que aparecen a continuación tendrán los mismos significados que en sus primeras apariciones respectivas a menos que se establezca o indique otra cosa.

## ES 2 275 853 T3

Los compuestos de fórmula I en la que Y es N pueden prepararse de acuerdo con un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



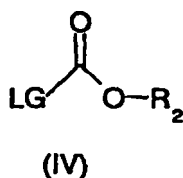
15 en la que R<sub>3</sub>, R, n, i, B, j, A y R son como se han definido en la fórmula I; con un compuesto de fórmula (III):



en la que R<sub>2</sub> es como se ha definido en la fórmula I;

25 Típicamente, esta reacción se realiza en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, cloroformo o tetrahydrofurano a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C durante de aproximadamente 6 a 18 horas.

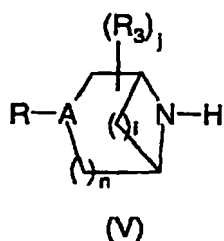
30 Los compuestos de fórmula I en la que Y es O pueden prepararse de acuerdo con un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) en la que "LG" es un grupo saliente adecuado seleccionado entre bromo, cloro, yodo o -OR<sub>2</sub> en el caso en el que la fórmula (IV) esté disponible como un anhídrido:



45 en la que R<sub>2</sub> es como se ha definido en la fórmula I;

50 Típicamente, esta reacción se realiza en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, cloroformo o tetrahydrofurano en presencia de una base débil tal como, por ejemplo, amberlyte-IRA-67 o trietilamina. La reacción se realiza típicamente a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C durante de aproximadamente 6 a 18 horas.

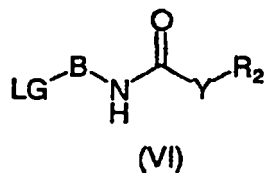
Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



en la que R, A, n, i, R<sub>3</sub> y j son como se han definido anteriormente en este documento;

## ES 2 275 853 T3

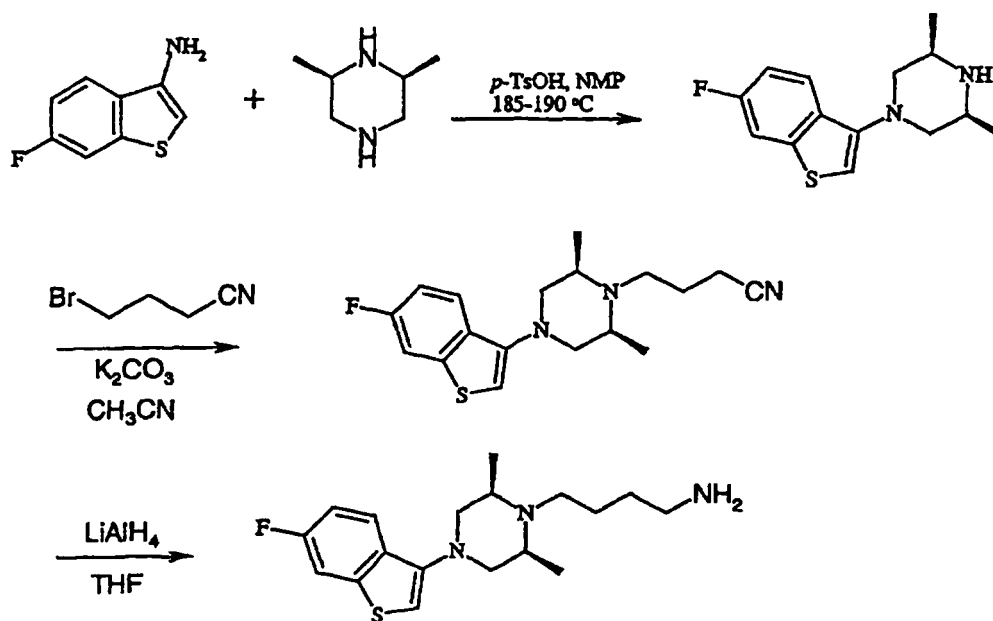
con un compuesto de fórmula (VI) en la que R<sub>2</sub>, B e Y son como se han definido anteriormente en este documento y "LG" es un grupo saliente seleccionado entre cloro, bromo, yodo, mesilo, tosilo, brosililo, triflilo, nosilo, nonafilo o tresilo:



Típicamente, esta reacción se realiza en un disolvente miscible en agua tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o acetonitrilo, en presencia de agua y una base tal como, por ejemplo, carbonato potásico, carbonato de cesio o trietilamina, a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 75°C durante de aproximadamente 12 a 24 horas.

El compuesto de fórmula (II) puede prepararse por métodos sintéticos bien conocidos en la técnica. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se sintetizan fácilmente por métodos conocidos a partir de la bibliografía. Por ejemplo, el esquema I describe el acoplamiento de un benzotiofeno amino-sustituido con una piperazina sustituida disponible en el mercado. La síntesis es análoga para los análogos de piperazina sin sustituir. El nitrógeno de la piperazina que está menos impedido estéricamente es más reactivo y claramente da un producto individual en el acoplamiento de benzo[b]tiofeno. El nitrógeno más impedido estéricamente puede alquilarse después con el agente de alquilación apropiado.

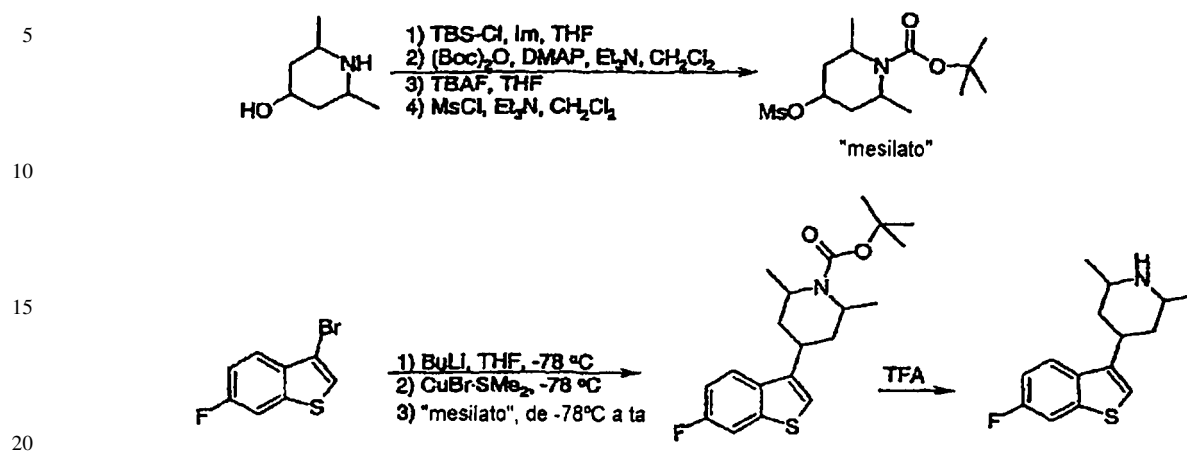
Esquema I



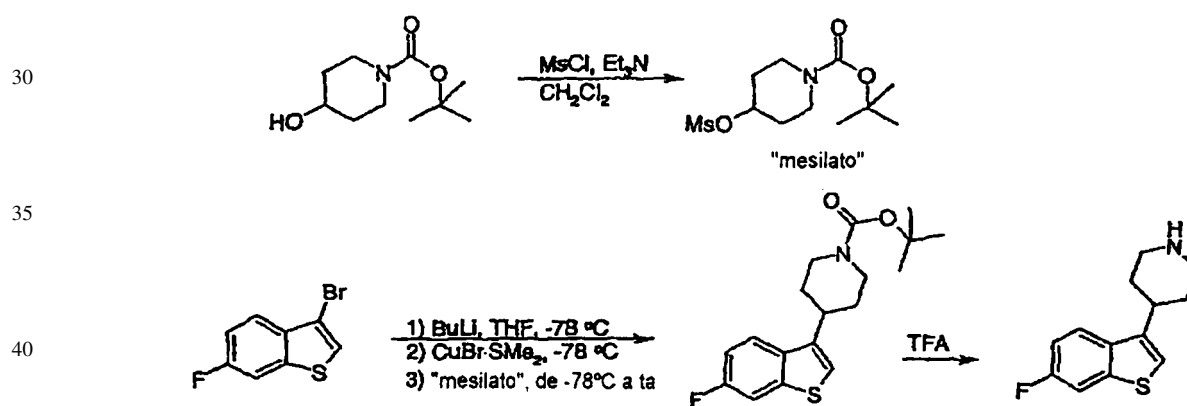
Los compuestos sustituidos con piperidina pueden prepararse por síntesis análogas a las que se muestran en los siguientes esquemas de reacción II y III.

ES 2 275 853 T3

Esquema II



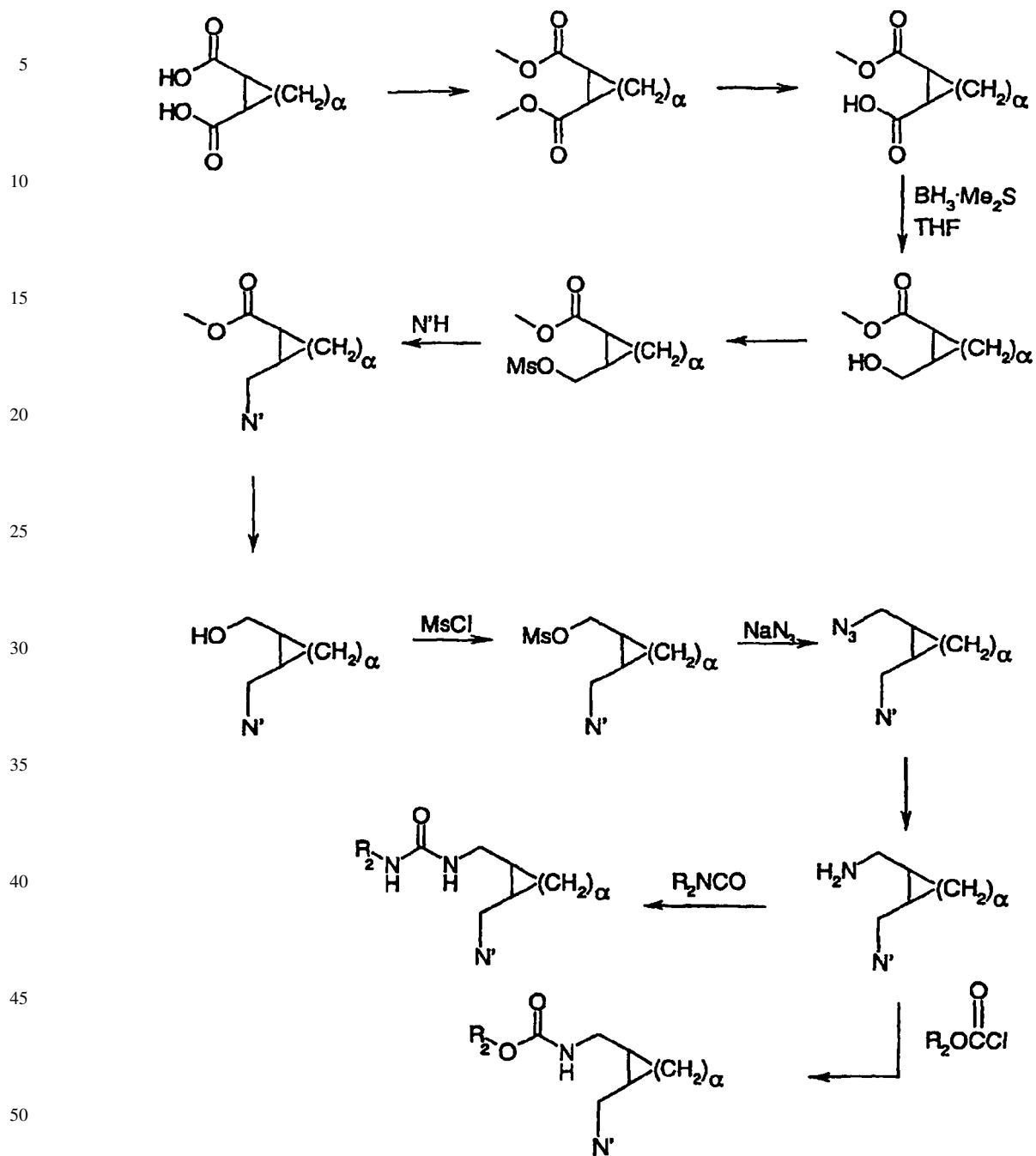
Esquema III



La preparación de diversos aza- y diazacicloheptanos sustituidos se describe por Treiber *et al.* en el documento WO 9725324.

Los compuestos de fórmula I en la que B contiene un carbociclo pueden prepararse como se muestra en el Esquema IV.

Esquema IV

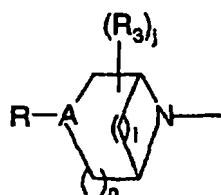


donde

55  $R_2$  es como se ha definido anteriormente en este documento;

$\alpha$  es 1, 2, 3 ó 4; y  $N'$ - es

60



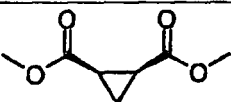
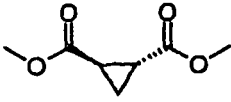
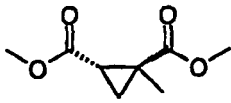
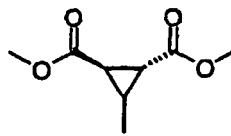
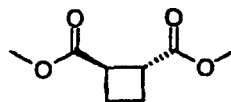
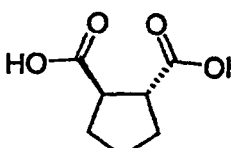
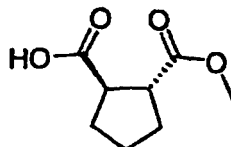
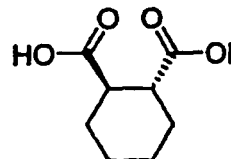
65

donde R, A,  $R_3$ , j, i y n son como se han definido anteriormente en este documento.

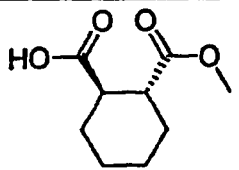
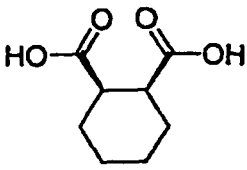
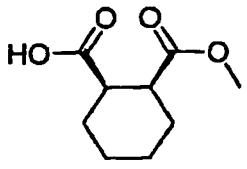
# ES 2 275 853 T3

Muchos de los dicarboxilatos o intermedios más avanzados que se describen genéricamente en el Esquema IV están disponibles en el mercado. Varios de ellos se muestran en la Tabla 1, Esta tabla se usa con fines ilustrativos y no pretende limitar el alcance de la presente invención de ningún modo.

TABLA 1  
Materiales de Partida

Estructura	Nombre	Nº CAS	Proveedor
	cis-1,2-Ciclopropanodicarboxilato de dimetilo	826-34-6	Acros
	trans-1,2-Ciclopropanodicarboxilato de dimetilo	826-35-7	Acros
	1-Metil-trans-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo	702-92-1	Acros
	3-Metil-trans-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo	28363-79-3	Acros
	Éster dimetílico del ácido trans-ciclobutano-1,2-dicarboxílico	-	Syntec
	Ácido trans-D, L-1,2-ciclopentano-dicarboxílico	1461-97-8	Aldrich
	Ácido trans-2-carbometoxiciclopentano-1-carboxílico		Rieke
	Ácido trans-1,2-ciclohexanodicarboxílico	2305-32-0	Aldrich Acros



	Estructura	Nombre	Nº CAS	Proveedor
5		Ácido trans-2-carbometoxiciclohexano-1-carboxílico		Rieke
10		Ácido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico	610-09-3	Acros
15				
20		Ácido cis-2-carbometoxiciclohexano-1-carboxílico		Rieke

25

Cuando no está disponible en el mercado, el material de partida apropiado puede obtenerse por métodos sintéticos convencionales.

30

Cuando un compuesto de fórmula (I) se obtiene como una mezcla de enantiómeros, ésta puede separarse por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, por ejemplo usando una columna de HPLC quiral.

35

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) muestran afinidad por los receptores de dopamina, en particular receptores D<sub>3</sub>, y se espera que sean útiles en el tratamiento de estados de enfermedad que requieren modulación de dichos receptores, tales como afecciones psicóticas. Los compuestos preferidos de la presente invención son los que tienen mayor afinidad por los receptores D<sub>3</sub> de dopamina que por los receptores D<sub>2</sub> de dopamina.

40

Un reto importante en la investigación antipsicótica es producir agentes con pocos efectos secundarios. La hipotensión ortostática es un efecto secundario común de los antipsicóticos que está asociada con la alta potencia que tienen estos agentes en el receptor alfa-1 adrenérgico (denominado en lo sucesivo "α-1"). Un objetivo importante de este trabajo fue encontrar agentes con una potencia reducida en α-1.

45

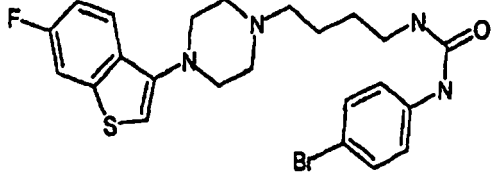
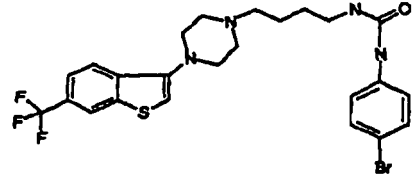
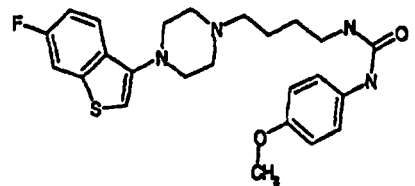
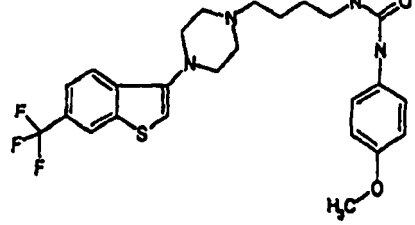
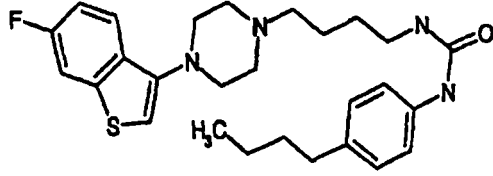
Los 6-trifluorometil benzo[b]tiofenos descritos en este documento tienen una ventaja clara y algo sorprendente con respecto a los 6-fluoro benzo[b]tiofenos. Los 6-fluoro benzo[b]tiofenos son claramente más potentes en el receptor alfa-1 adrenérgico que los 6-trifluorometil benzo[b]tiofenos. Esto se demuestra comparando parejas de análogos que sólo difieren en la sustitución en la posición 6 del benzo[b]tiofeno (véase la Tabla II). En todos los casos, el 6-fluoro benzo[b]tiofeno es más potente que el correspondiente análogo 6-trifluorometilo. En algunos casos, esta pequeña diferencia estructural en la sustitución en la posición 6 produce un cambio espectacular en la potencia en α-1. Hay varios ejemplos en los que algunos análogos 6-fluoro presentaron potencia nanomolar, mientras que el análogo 6-trifluorometilo correspondiente presentaba potencia micromolar.

55

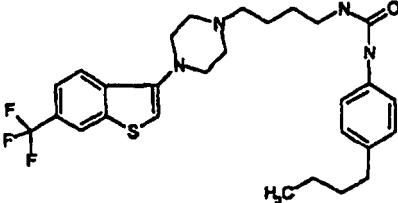
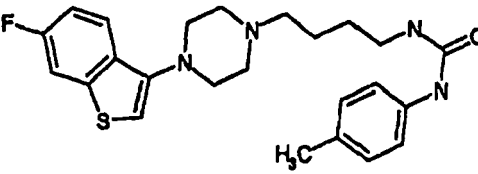
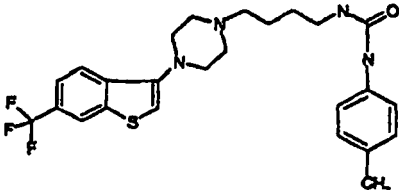
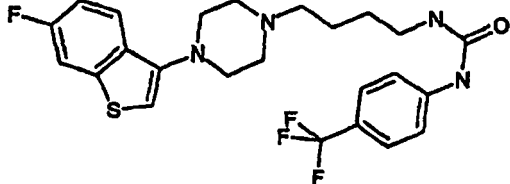
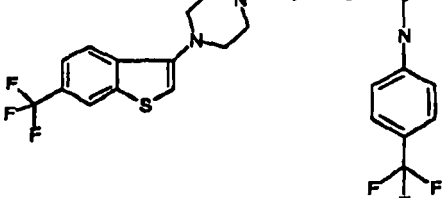
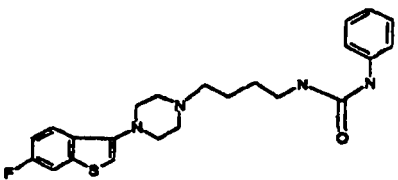
60

65

ES 2 275 853 T3

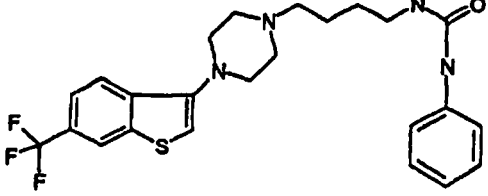
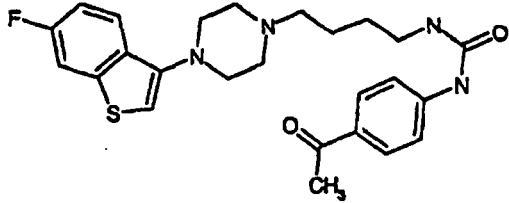
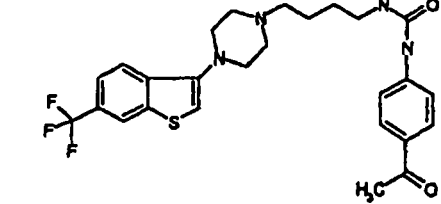
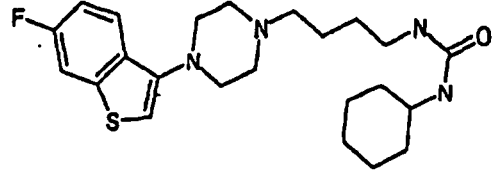
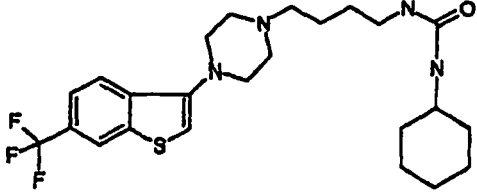
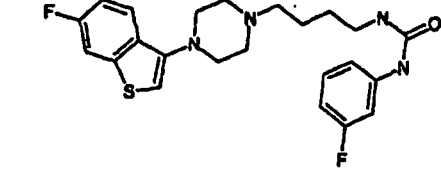
NUM MDL	ESTRUCTURA MOLECULAR	halfa 1Ki (nM)	halfa 1% I
814949		18,2	
816000		234	
814933		1,8	
815994		1220	11,9% Inh a 1 μM
814937		532	

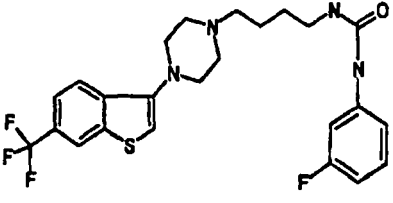
ES 2 275 853 T3

NUM MDL	ESTRUCTURA MOLECULAR	halfa 1Ki (nM)	halfa 1% I
815995			42,4% Inh a 10 $\mu$ M
814941		13,5	
815997		936	23,5% Inh a 1 $\mu$ M
814952		44,8	
816002		435	30,2% Inh a 1 $\mu$ M
813581		1,5	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

ES 2 275 853 T3

NUM MDL	ESTRUCTURA MOLECULAR	halfa 1Ki (nM)	halfa 1% I
816005		56,8	
814932		2,2	
815993		74,9	
814945		4,5	
816001		83,6	
814953		3,5	

NUM MDL	ESTRUCTURA MOLECULAR	halfa 1Ki (nM)	halfa 1% I
816003		56,7	

Son compuestos especialmente preferidos de la presente invención los que tienen una baja susceptibilidad de unirse al receptor  $\alpha$ -1 y que al mismo tiempo tienen una mayor afinidad por los receptores de dopamina  $D_3$  que por los receptores  $D_2$ .

La afinidad por el receptor puede medirse usando una metodología convencional tal como la descrita más adelante.

#### Unión de [N-Metil- $^3$ H]espiroperidol a receptores de dopamina $D_3$ humanos clonados

##### Propósito

Este ensayo mide la actividad *in vitro* de compuestos sobre receptores de dopamina ( $D_3$ ) humanos clonados y predice las propiedades de bloqueo directo de dopamina de supuestos agentes neuropsiquiátricos en receptores de dopamina  $D_3$  humanos.

##### Métodos

##### A. Clonación

Se aisló el gen  $D_3$  a partir de una biblioteca de ADNc estriatal humano (Stratagene). El gen se secuenció y se subclonó en el vector de expresión RC/RSV (Invitrogen). Se transfectaron de manera estable células CHO (ovario de hámster chino) con 10  $\mu$ g del plásmido  $D_3$ /RSV usando el método DOTAP de Boehringer Mannheim y se aislaron 72 clones que eran resistentes a G418. Usando ARNm y los datos de desplazamiento de unión se identificó un solo clon de alta expresión. Este clon después se cultivó en lotes grandes para desarrollar un ensayo en formato de 96 pocillos.

##### B. Cultivo celular

- Una placa (10 cm) con aproximadamente 2-3 millones de células  $D_3$  por placa se incuba con 1 ml de Tripsina-EDTA a temperatura ambiente durante ~2 min o hasta que las células se han despegado de las placas. Se añaden cuatro ml de medio F12 de Ham + Suero Bovino Fetal al 10% + Penicilina al 1%/Estreptomicina + G418 (400  $\mu$ g/ml) para resuspender las células y se añade 1 ml de esto a cada placa grande (15 cm) que contiene 19 ml del mismo medio que se ha mencionado anteriormente.
- Las 5 placas grandes se incuban a 37°C + 5% de  $CO_2$  durante - 3 días o hasta que las células son confluentes.
- Después de que estas placas sean confluentes, se dividen en 10 placas grandes. El medio se retira por aspiración, se añaden 2 ml de Tripsina-EDTA a cada placa y las placas se incuban a TA durante 2 min o hasta que las células se hayan despegado de la placa. Se añaden 8 ml de medio F12 (el mismo medio del punto 1 anterior) a cada placa (10 ml en total) para resuspender las células y se transfieren 5 ml a las 2 nuevas placas que contienen 15 ml del medio F12.
- Las 10 placas grandes se incuban a 37°C + 5% de  $CO_2$  durante - 2 días o hasta que las células son confluentes.
- Las 10 placas grandes se dividen en 60 placas grandes (usando Tripsina-EDTA como en el punto 3 con la excepción de que se añaden 4 ml de medio F12 a las células resuspendidas y se ponen alícuotas de 1 ml en 6 placas nuevas que contienen 19 ml de medio F12 cada una).
- Las placas se incuban a 37°C + 5% de  $CO_2$  durante - 3 días o hasta que las células son confluentes.
- Las 60 placas grandes después se dividen en 60 frascos cilíndricos (100-150 millones de células/frasco). El medio se aspira, se añaden 2 ml de Tripsina-EDTA a cada placa y se incuban a TA durante -2 minutos o hasta que las células se despegan de las placas. Se añaden 8 ml de medio F12 a cada placa para resuspender las células y se añaden los 10 ml a 1 frasco cilíndrico que contiene 90 ml del medio F12.

## ES 2 275 853 T3

8. Los 60 frascos cilíndricos se ponen inmediatamente sobre sus lados y se transfieren al incubador de frascos cilíndricos. Se incuban a 37°C + 5% de CO<sub>2</sub> durante - 3-5 días. Las células se centrifugan al 30-40% de la velocidad del motor en el incubador Forma.

5 9. El medio se vierte y las células se lavan 2 veces en PBS.

10. Las células se retiran por raspado en 20 ml de PBS y los frascos se aclaran de nuevo con 5 ml de PBS para retirar cualquier célula que quede. Las células se almacenan en hielo antes de la preparación de las membranas.

10 11. El rendimiento para 60 frascos cilíndricos de D<sub>3</sub> ha variado desde - 260-500 mg.

Nota: Todos los reactivos de cultivo de tejidos proceden de Gibco-BRL.

### 15 C. Preparación de membrana

Las células se recogen en tubos de centrifuga de 250 ml con 100 volúmenes de solución salina tamponada con fosfato (PBS) fría y se centrifugan (1200xG durante 10 min a 4°C). El medio se retira y se añaden 100 ml de PBS a cada tubo de centrifuga, las células se resuspenden y se centrifugan de nuevo. El PBS se retira y el sedimento final se homogeneiza en un volumen apropiado de DMSO al 10% con un polytron en hielo a potencia media.

### D. Ensayo de proteínas de Lowry

Se añade una muestra de homogeneizado de membrana de 200 µl a 200 µl de SDS al 1%, se somete a agitación vorticial y se deja en reposo durante 5 min. Se ensayan alícuotas (25, 50 y 100 µl) de esta mezcla por duplicado siguiendo el protocolo de ensayo de proteínas Bio-Rad DC convencional (kit con número de catálogo 500-0112) y usando el reactivo S. Las lecturas de absorbancia se realizan a 750 nm (nota: las lecturas de DO de proteína más precisas están entre 0,1-0,5 unidades). La concentración de proteína se calcula usando una curva patrón generada simultáneamente con albúmina de suero bovino como patrón.

### 30 E. Condiciones de almacenamiento/congelación

Después de la determinación de la concentración de proteínas y del análisis de Scatchard, la proteína se diluye en agua destilada con 10% de DMSO hasta el volumen apropiado basándose en los niveles de expresión (Bmax). Después se recogen alícuotas de la proteína concentrada en tubos Eppendorf de 1,5 ml de tapa roscada y se ponen en un congelador a -80°C.

### F. Reactivos del Ensayo de Unión

40 1. Tampón tris 0,5 M, pH 7,7

a) 44,4 g de Tris HCl

26,5 g de Base Tris

45 c.s. hasta 1 litro (tampón Tris 0,5 M, pH 7,7 a 37°C)

b) realizar una dilución 1:10 en H<sub>2</sub>O destilada (tampón Tris 0,05 M, pH 7,7)

50 2. Sales fisiológicas que contiene el tampón Tris

a) Tampón de reserva

55	NaCl	7,014 g
	KCl	0,372 g
	CaCl <sub>2</sub>	0,222 g
	MgCl <sub>2</sub>	0,204 g

60 c.s. hasta 100 ml con tampón Tris 0,5 M

b) Diluir 1:10 en H<sub>2</sub>O destilada

65 Esto produce Tris HCl 0,05 M, pH 7,7, que contiene NaCl (120 mM), KCl (5 mM), CaCl<sub>2</sub> (2 mM) y MgCl<sub>2</sub> (1 mM)

## ES 2 275 853 T3

Opcional: se añade ácido ascórbico al 0,1% y se comprueba el pH (en ensayos con compuestos que se pueden oxidar).

3. a) solución madre de polietilenimina al 1,0% en Tris 0,5 M (reactivo 1,a)

b) Diluir 1:10 en H<sub>2</sub>O destilada

4. El [N-metil-<sup>3</sup>H]-espiroperidol (60-90 Ci/mmol) se obtiene en New Engly Nuclear; n° de catálogo NET-856.

Para las determinaciones de K<sub>i</sub>: [<sup>3</sup>H]NMSP se lleva hasta una concentración de 2,7 nM en tampón 2b, de tal manera que cuando se añaden 150 μl a cada tubo, se consigue una concentración final de 0,4 nM en el ensayo de 1 ml. Se toman muestras de CPM total añadido para cada experimento para calcular la concentración total de ligando.

5. S(-)-Eticlopride se obtiene en Research Biochemicals International (RBI, número de catálogo E-101). Se realiza una solución madre refrigerada (adecuada durante un periodo de hasta un mes) de S(-)-eticlopride a una concentración 30 μM en tampón 2b. Se añaden cien microlitros a 3 pocillos para la determinación de la unión no específica (esto produce una concentración final de 3 μM en el ensayo de 1 ml).

### 6. *Compuestos de ensayo*

Para la mayoría de los ensayos, se realiza una solución madre 100 μM del compuesto de ensayo en un disolvente adecuado (normalmente <0,1% de ácido acético) y se diluye en serie con tampón 2b, de tal manera que cuando se combinan 100 μl de fármaco con el ensayo total de 1 ml, se consiguen concentraciones finales que varían de 10<sup>-5</sup>-10<sup>-8</sup> M. De manera característica, se estudian ocho concentraciones para cada ensayo; sin embargo, pueden usarse concentraciones mayores o menores, dependiendo de la potencia del fármaco.

### G. *Ensayo de unión*

750 μl de tejido

150 μl de [<sup>3</sup>H]NMSP

100 μl de vehículo (para la unión total) o (-)eticlopride 30 μM (para la unión no específica) o la concentración de fármaco apropiada.

Los Packard Unifilters GF/B de 96 pocillos se incuban durante >1 h a 25°C en polietilamina al 0,1% (de 3,b). El tejido frío se añade en último lugar, se mezcla en un agitador orbital durante unos pocos segundos y la mezcla después se incuba a 37°C durante 30 min en un baño de agua en agitación. El ensayo se para por filtración rápida a través de las placas Unifilter de Packard. Después, las membranas de filtro se lavan con 15 ml de tampón Tris 0,05 M enfriado con hielo. Los filtros después se secan (□15 min bajo una lámpara térmica o se incuban durante 15 min en una estufa a 60°C) y se aplica un precinto inferior. Después se añaden 40 μl de cóctel de centelleo Packard Microscint 20 y se aplica un precinto superior permanente (Tipo P) y se sella con calor. Después, las placas se agitan en un agitador orbital durante 1 h y se ponen en el aparato Topcount de Packard y se hace el recuento durante al menos 5 minutos para cada punto.

La unión específica se define como la diferencia entre la unión total y la unión en presencia de S(-)-eticlopride 3 μM. La unión total es aproximadamente 10% del ligando total añadido. Las determinaciones de Cheng-Prusoff (K<sub>i</sub>) se llevan a cabo usando el software de Prism, usando un análisis de curva de competición de un sitio, donde las partes superior e inferior de la regresión no lineal se mantienen constantes a un porcentaje de inhibición de 0% y 100%. El porcentaje de inhibición con cada concentración de fármaco es la media de las determinaciones por duplicado.

### *Unión de [N-Metil-<sup>3</sup>H]espiroperidol a receptores de dopamina D<sub>2</sub> largo humanos clonados*

#### *Propósito*

Este ensayo mide la actividad *en vitro* de fármacos en receptores de dopamina D<sub>2</sub> largo (D<sub>2</sub>L) humanos clonados, y predice las propiedades directas de desplazamiento de la dopamina de agentes neuropsiquiátricos, cardiovasculares y renales en los receptores de dopamina D<sub>2</sub> humanos.

#### *Métodos*

##### *A. Clonación*

El gen de D<sub>2</sub>L se aisló de una biblioteca de ADNc del estriado humano (caudado/putamen). El gen se secuenció y se subclonó en el vector de expresión pRC/RSV (Invitrogen). Se transfectaron células CHO (Ovario de hámster chino) establemente y se aislaron 72 clones que eran resistentes a la geneticina (G418). Usando el ARNm y los datos de unión, se identificó una sola línea celular de alta expresión (#44). Esta línea celular después se cultivó en cultivo en suspensión para desarrollar un ensayo en formato de 96 pocillos.

## ES 2 275 853 T3

### B. Condiciones de Cultivo de Células

#### 1. Medio para cultivos de CHO adherentes:

5 F12 de Ham + suero bovino fetal (FBS) al 10% + 400  $\mu\text{g/ml}$  de geneticina  
(G418) + 10 ml/l de penicilina-estreptomicina (pen-estrep)

10 2. Las células se transfieren al cultivo en suspensión cuando están disponibles al menos 1,5 millones de células  
(esto da 300,000 células/ml en un matraz centrifugador de 50 ml; esta es la densidad de la suspensión ideal). Las  
células se retiran de los matraces con tripsina, se centrifugan (1000xG) y se resuspenden en medio limpio:

15 CHO-SFM II al 50% + F12 de Ham al 50% con FBS al 10% (conc. final de FBS 5%)  
+ 400  $\mu\text{g/ml}$  de G418 + pen-estrep (10 ml/l)

20 3. Después de la transferencia al cultivo en suspensión, se controla el crecimiento y la viabilidad celular se eva-  
lúa usando exclusión con azul de Trypan. Se registran los recuentos de células totales y viables en 5 sectores del  
hemocitómetro. Cuando la densidad de células viables alcanza 600,000 células/ml, se duplica el volumen.

25 4. Después de 1 semana de crecimiento en medio 50/50, las células se centrifugan y se transfieren a un nuevo  
matraz centrifugador y se vuelve a poner CHO-SFM II al 75%/F12 de Ham al 25%+ FBS al 10% más la penicili-  
na-estreptomicina y G418. Después, cada 3 días el medio se sustituye por medio nuevo que contiene una cantidad  
decreciente de FBS, como sigue:

ml de CHO SFM: ml de F12 de Ham conc final de FBS,%

30	87,50: 12,5	1,25
	93,75: 6,25	0,625
	99,00: 1,00	0,1

#### 5. El medio de cultivo de mantenimiento final se prepara como sigue:

35 Una mezcla madre de 10 ml de pen-estrep, 0,5 ml de G418 a 400 mg/ml (principio activo; concentración final: 200  
mg/ml) y 1 ml de FBS se mezcla, se filtra y se refrigera. Se añade un volumen (11,5 ml) de esta mezcla a un frasco de  
1 litro recién abierto de CHO-SFM II.

#### 40 C. Preparación de membrana

Las células se recogen en tubos de centrifuga de 250 ml con 100 volúmenes de solución salina tamponada con  
fosfato (PBS) fría y se centrifugan (1200xG durante 10 min a 4°C). El medio se retira y se añaden 100 ml de PBS a  
cada tubo de centrifuga, las células se resuspenden y se centrifugan de nuevo. El PBS se retira y el sedimento final se  
45 homogeneiza en un volumen apropiado de PBS con un polytron en hielo a potencia media.

#### D. Ensayo de proteínas de Lowry

50 Se añade una muestra de homogeneizado de membrana de 200  $\mu\text{l}$  a 200  $\mu\text{l}$  de SDS al 1%, se somete a agitación  
vorticial y se deja en reposo durante 5 min. Se ensayan alícuotas (25, 50 y 100  $\mu\text{l}$ ) de esta mezcla por duplicado  
siguiendo el protocolo de ensayo de proteínas Bio-Rad DC convencional (kit con número de catálogo 500-0112) y  
usando el reactivo S. Las lecturas de absorbancia se realizan a 750 nm (nota: las lecturas de DO de proteína más  
precisas están entre 0,1-0,5 unidades). La concentración de proteína se calcula usando una curva patrón generada  
simultáneamente con albúmina de suero bovino como patrón.

#### 55 E. Condiciones de almacenamiento/congelación

60 Después de determinar la concentración de proteína, la proteína se diluye en agua destilada con DMSO al 10%  
hasta el volumen adecuado basado en los niveles de expresión (Bmax). Se ponen alícuotas de la proteína concentrada  
en tubos Eppendorf de tapa roscada de 1,5 ml y se ponen en un congelador a -80°C.

#### F. Reactivos del Ensayo de Unión

##### 1. Tampón tris 0,5 M, pH 7,7

65 a) 44,4 g de Tris HCl  
26,5 g de Tris Base



## ES 2 275 853 T3

c.s. hasta 1 litro (tampón Tris 0,5 M, pH 7,7 a 37°C)

b) realizar una dilución 1:10 en H<sub>2</sub>O destilada (tampón Tris 0,05 M, pH 7,7)

5 2. Sales fisiológicas que contiene el tampón Tris

a) Tampón de reserva

10	NaCl	7,014 g
	KCl	0,372 g
	CaCl <sub>2</sub>	0,222 g
	MgCl <sub>2</sub>	0,204 g

15 c.s. hasta 100 ml con tampón Tris 0,5 M

b) Diluir 1:10 en H<sub>2</sub>O destilada

20 Esto produce Tris HCl 0,05 M, pH 7,7, que contiene NaCl (120 mM), KCl (5 mM), CaCl<sub>2</sub> (2 mM) y MgCl<sub>2</sub> (1 mM)

Opcional: se añade ácido ascórbico al 0,1% y se comprueba el pH (en ensayos con compuestos que se pueden oxidar).

25

3. a) solución madre de polietilenimina al 1,0% en Tris 0,5 M (reactivo 1.a)

b) Diluir 1:10 en H<sub>2</sub>O destilada

30 4. El [N-metil-<sup>3</sup>H]-espiroperidol (60-90 Ci/mmol) se obtiene en New Engly Nuclear; nº de catálogo NET-856.

Para las determinaciones de K<sub>i</sub>: [<sup>3</sup>H]NMSP se lleva hasta una concentración de 2,7 nM en tampón 2b, de tal manera que cuando se añaden 150 µl a cada tubo, se consigue una concentración final de 0,4 nM en el ensayo de 1 ml. Se toman muestras de CPM total añadido para cada experimento para calcular la concentración total de ligando.

35

5. S(-)-Eticlopride se obtiene en Research Biochemicals International (RBI, número de catálogo E-101). Se realiza una solución madre refrigerada (adecuada durante un periodo de hasta un mes) de S(-)-eticlopride a una concentración 30 µM en tampón 2b. Se añaden cien microlitros a 3 pocillos para la determinación de la unión no específica (esto produce una concentración final de 3 µM en el ensayo de 1 ml).

40

6. *Compuestos de ensayo*

Para la mayoría de los ensayos, se realiza una solución madre 100 µM del compuesto de ensayo en un disolvente adecuado (normalmente <0,1% de ácido acético) y se diluye en serie con tampón 2b, de tal manera que cuando se combinan 100 µl de fármaco con el ensayo total de 1 ml, se consiguen concentraciones finales que varían de 10<sup>-5</sup>-10<sup>-8</sup> M. De manera característica, se estudian ocho concentraciones para cada ensayo; sin embargo, pueden usarse concentraciones mayores o menores, dependiendo de la potencia del fármaco.

45

G. *Ensayo de unión*

50

750 µl de tejido

150 µl de [<sup>3</sup>H]NMSP

55

100 µl de vehículo (para la unión total) o (-)eticlopride 30 µM (para la unión no específica) o la concentración de fármaco apropiada.

Los Packard Unifilters GF/B de 96 pocillos se incuban durante >1 h a 25°C en polietilamina al 0,1% (de 3,b). El tejido frío se añade en último lugar y se mezcla en un agitador orbital durante unos pocos segundos y después se incuba a 37°C durante 30 min en un baño de agua en agitación. El ensayo se para por filtración rápida a través de las placas Unifilter de Packard. Después, las membranas de filtro se lavan con 15 ml de tampón Tris 0,05 M enfriado con hielo. Los filtros después se secan (~15 min bajo una lámpara térmica o se incuban durante 15 min en una estufa a 60°C) y se aplica un precinto inferior. Después se añaden 40 µl de cóctel de centelleo Packard Microscint 20 y se aplica un precinto superior permanente (Tipo P) y se sella con calor. Después, las placas se agitan en un agitador orbital durante 1 h y se ponen en el aparato Topcount de Packard y se hace el recuento durante al menos 5 minutos para cada punto.

65

## ES 2 275 853 T3

La unión específica se define como la diferencia entre la unión total y la unión en presencia de S(-)-eticlopride 3  $\mu$ M. La unión total es aproximadamente 10% del ligando total añadido. Las determinaciones de Cheng-Prusoff ( $K_i$ ) se llevan a cabo usando el software de Prism, usando un análisis de curva de competición de un sitio, donde los límites superior e inferior de la regresión no lineal se mantienen constantes a un porcentaje de inhibición de 0% y 100%. El porcentaje de inhibición con cada concentración de fármaco es la media de las determinaciones por duplicado.

10 *Unión de [<sup>3</sup>H]prazosina a receptores alfa-1A adrenérgicos ( $\alpha_{1a}$ ) Humanos clonados expresados en células de ovario de hámster chino (CHO)*

15 *Propósito:* Este ensayo *in vitro* se diseña como una investigación para identificar compuestos que presentan una afinidad por el subtipo de adrenoceptor  $\alpha_{1a}$  humano expresado en fragmentos de membrana de células CHO. El ensayo mide la capacidad de los compuestos de ensayo de desplazar [<sup>3</sup>H] prazosina de sitios  $\alpha_{1a}$ .

20 La identificación de múltiples adrenoceptores  $\alpha_1$  vasculares ( $\alpha_{1a}$ ,  $\alpha_{1b}$ ,  $\alpha_{1d}$ ) *in vitro* ha proporcionado impulsos para definir el papel o papeles de estos subtipos en la regulación cardiovascular *in vivo* (Vargas y Gorman, 1995). Los estudios hemodinámicos realizados en rata anestesiada sugieren que los receptores  $\alpha_{1a}$  vasculares son el subtipo principal implicado en la regulación simpática de la resistencia periférica y la presión arterial sistémica (Piascik *et al.*, 1989). Se produjeron pruebas adicionales de una implicación de receptores  $\alpha_{1a}$  periféricos en el mantenimiento de la presión arterial por los descubrimientos de que el antagonista selectivo de  $\alpha_{1a}$  5-MU reducía de una manera dependiente de la dosis la presión arterial en reposo en perros conscientes despiertos (Piascik *et al.*, 1989). La incapacidad demostrada del antagonista irreversible, cloroetilclonidina, para reducir la presión arterial en ratas cuando se administra por vía intravenosa, es una prueba sólida contra el papel de los receptores  $\alpha_{1b}$  y  $\alpha_{1d}$  en la regulación aguda de la presión arterial (Vargas *et al.*, 1993).

25 Por lo tanto, se cree que la unión de compuestos a los receptores adrenérgicos  $\alpha_{1a}$  es una buena medida de la capacidad de un compuesto de producir hipotensión ortostática y sedación como efectos secundarios. La prazosina es un potente antagonista del subtipo de adrenoceptores  $\alpha_{1a}$  humanos, que se ha clonado y se expresa en fragmentos de membrana de células CHO.

30 *Receptor  $h\alpha_{1a}$ :* La clonación del ADNc de  $\alpha_{1a}$  humano se realizó en primer lugar por medio de la selección de una biblioteca de ADNc de próstata humana (Clontech), a partir de la cual se obtuvo una porción de la región codificante. Este fragmento de ADN después se usó para seleccionar una biblioteca genómica de leucocitos humanos (Clontech), y se obtuvo el resto de la secuencia codificante. Posteriormente, estos dos fragmentos se unieron entre sí. Después, la secuencia codificante entera se secuenció completamente, incluyendo la secuencia de PCR correspondiente con la secuencia codificante genómica original, asegurando de esta manera que los sitios de corte y empalme se unían correctamente (Schwinn *et al.*, 1995). Una vez secuenciado, el gen se subclonó en el vector de expresión pcDNA3 (Invitrogen). Después se usó ADN plasmídico para la transfección de células CHO y se aislaron clones resistentes a G418. Se eligió un clon que expresaba altos niveles del receptor  $h\alpha_{1a}$  (determinado por ARNm y por los datos de unión al receptor) y se caracterizó farmacológicamente.

*Medio de cultivo:* Ingredientes de Medios para el Cultivo de CHO Adherentes que Expresan  $\alpha_{1a}$ :

45 A. F12 de HAM (Cellgro)

B. Suero Bovino Fetal (FBS) filtrado a través de un filtro de 0,2 micrómetros, al 10% (Cellgro)

50 C. Penicilina-estreptomicina filtrada a través de un filtro de 0,2 micrómetros, al 1% (Cellgro)

D. G418 filtrado a través de un filtro de 0,2 micrómetros (Geneticina 400  $\mu$ g/ml)(Cellgro)

55 Las células se cultivan usando métodos y procedimientos establecidos en placas de cultivo de 150x25 mm (aumento a escala hasta 100 placas) o por una combinación de estas placas y 70 frascos cilíndricos. Un ciclo de cultivo/recolección típicamente requiere 2 semanas y produce entre 100 y 400 mg de proteína. Las placas o frascos se incuban a 37°C + 5% de CO<sub>2</sub>.

60 *Almacenamiento:* Las células se recogen por raspado mecánico, se lavan usando PBS, se recogen en tubos de centrifuga de polipropileno Corning de 250 ml, se centrifugan (1500 RPM) y se resuspenden en DMSO al 10% en dH<sub>2</sub>O (el volumen final por recolección es de aproximadamente 50 ml). La determinación de las proteínas se realiza usando el kit de ensayo Biorad DC. Finalmente, se ponen alícuotas del volumen apropiado en un Criovial Corning de 2 ml (10 mg/1-1,5 ml) que se almacena a -80°C.

65

## ES 2 275 853 T3

*Datos del Lote Actual:*  $\alpha_{1a}$  (clon nº 7)

Lote 1/14/98

Concentración de Receptor 2418 fmoles/mg de proteína

$K_d$  0,18 nM

Volumen 1,5 ml/criovial

Concentración de proteína aprox. 10 mg/1,5 ml

*Requisitos del ensayo:* 0,5 crioviales por placa de 96 pocillos (volumen de ensayo = 200  $\mu$ l/pocillo)

*[<sup>3</sup>H]-Ligando:* [7-metoxi-<sup>3</sup>H]-Prazosina: 1,0 nM (NEN, NET-823)

70-87 Ci/mmol

*Materiales:* Mesilato de fentolamina (Research Biochemicals Int. nº P-131)

placas de fondo plano de 96 pocillos (Beckman)

Placa Unifilter GF/B (Packard)

Polietilenimina (Sigma nº P-3134)

Recolectores de Células TomTec o Packard Filtermate 196

Contador de centelleo TopCount de Packard

*Tampones:* A: Tris HCl 50 mM; ascorbato al 0,1%, pH 7,7 (tampón de incubación)

B: Tris HCl 50 mM; pH 7,7 (tampón de lavado)

Procedimiento: Las adiciones de ensayo son las siguientes (en el orden indicado):

Unión Total = 50  $\mu$ l de tampón A + 50  $\mu$ l de [<sup>3</sup>H]prazosina + 100  $\mu$ l de membrana.

Unión No Espec. = 50  $\mu$ l de fentolamina 10  $\mu$ M + 50  $\mu$ l de [<sup>3</sup>H]prazosina + 100  $\mu$ l de membrana

Comp. de Ensayo = 50  $\mu$ l de compuesto + 50  $\mu$ l de [<sup>3</sup>H]prazosina + 100  $\mu$ l de membrana

Los compuestos a evaluar se pesan para producir una solución madre 10 mM en DMSO en una placa de poliestireno de 24 pocillos. Esto se diluye en dH<sub>2</sub>O hasta que se consigue una solución madre 0,5 mM. Se realizan diluciones seriadas en tampón A a partir de las cuales se realizan adiciones de 50  $\mu$ l a la placa por duplicado para conseguir las concentraciones finales deseadas. Típicamente, se usa una placa de 96 pocillos para evaluar 11 compuestos a 4 concentraciones ( $10^{-6}$ - $10^{-9}$  M) por duplicado. La unión total y la unión no específica se determinan por cuadruplicado. Normalmente se procesa un patrón con cada ensayo.

La [<sup>3</sup>H]Prazosina se prepara en Tampón A de tal manera que cuando se añaden 50  $\mu$ l por pocillo, la concentración final es 1,0 nM en un volumen de ensayo final de 200  $\mu$ l. La concentración final debe verificarse procesando una muestra en un contador de centelleo antes de la adición de la [<sup>3</sup>H]prazosina a la placa de 96 pocillos. Nota: la radiactividad debe prepararse justo antes de realizar las adicionales de manera que no se integre en el banco durante mucho tiempo.

*Pretratamiento de Placas Packard GF/B:* Las placas de filtro se pre-humedecen durante al menos 30 min en Tampón B enfriado con hielo que contiene polietilenimina al 0,05% (200  $\mu$ l/200  $\mu$ l) para maximizar la eficacia de filtración y minimizar la unión de blanco al filtro.

*Incubación y Filtración:* Una vez que se han añadido (y mezclado) el tampón, los compuestos, la [<sup>3</sup>H]prazosina y la membrana, las placas de 96 pocillos se incuban durante 40 min a 37°C y se separan 3-5 min. A los 40 min, las placas se filtran usando un Recolector de Células Automático Tomtec. La filtración se continúa inmediatamente por lavados de tampón B enfriado con hielo (volumen total. ~7 ml).

*Secado y Recuento:* Cada placa de filtro se seca debajo de una lámpara térmica durante 15 min. La parte posterior de la placa se sella y se añaden 40  $\mu$ l de fluido microscint Packard por pocillo. Usando una película Packard, cada placa se sella con calor antes de contarse en un contador de Centelleo Packard Topcount. Se ha escrito un programa que cuenta cada placa dos veces enviando datos DPM, CPM y TSIS al disco y a la impresora.

*Análisis de los resultados:* Los datos DPM y CPM de partida se capturan en un disco y se importan en uno de varios paquetes de software (Graphpad Prism Ver 2,0, Excel) que residen en la LAN (red de área local). La unión específica

se define como la diferencia entre la unión total y la unión en presencia de fentolamina 10  $\mu\text{M}$ . La unión total es menos de 10% del ligando total añadido. En el cálculo de los valores de  $\text{CI}_{50}$  y  $K_i$  (ecuación de Cheng-Prusoff, 1973) se emplea un software que usa análisis de curva de competición de un sitio. La parte superior e inferior de la regresión no lineal se mantienen constantes 0% y 100% de inhibición. El porcentaje de inhibición con cada concentración de fármaco es la media de las determinaciones por duplicado.

## Referencias

- Vargas, H.M y A.J. Gorman. *Life Sciences*. Vol. 57, No. 25, páginas 2291-2308, 1995.
- Morrow, A.L. y I. Creese. *Mol. Pharmacol.* 29: 321-330, 1986.
- Piasek, M.T., J.W. Kusiak, y K.W. Barron. *Eur. J. Pharmacol.* 11:101-107, 1989.
- Vargas, H.M., D. Cunningham, L. Zhou, H.B. Hartman y A.J. Gorman. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 267:264-272, 1993.

La actividad funcional de los compuestos de la invención (es decir, si son antagonistas, agonistas o agonistas parciales) puede determinarse fácilmente usando el método de ensayo de microfisiómetro que se indica a continuación:

Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO), que expresaban el receptor de dopamina D<sub>3</sub> humano, en la superficie de una mitad cóncava de cápsula. Las mitades se ensamblan y se ponen en el microfisiómetro, y se perfunde tampón (Medio de Eagle Modificado por Dulbecco sin bicarbonato sódico y sin suero) a través del conjunto de cápsula hasta que se consigue una línea basal estable (4 horas). Los cambios en la velocidad de perfusión del tampón y de la solución se controlaron por medio de un ordenador. Se midió la velocidad de acidificación intracelular en cada uno de los 8 conjuntos de cápsula y se registró por medio del ordenador. Se perfundió tampón que contenía compuesto de ensayo (10 nM, 100 nM y 1  $\mu\text{M}$ ) a través del conjunto de cápsula durante 20 min, y después se perfundió tampón que contenía quinpirol (10 nM) y compuesto de ensayo (a las mismas concentraciones) durante 1 min más. Esto se continuó por un periodo de recuperación de 10-60 min en el que se perfundió tampón solo a través de las mitades de cápsula. El quinpirol aumentó la velocidad de acidificación. Un antagonista de D<sub>3</sub> inhibirá este aumento de una manera dependiente de la concentración.

Los antagonistas de D<sub>3</sub> pueden ser útiles como agentes antipsicóticos, por ejemplo, en el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, depresión psicótica y manía. Las afecciones que pueden tratarse por agonistas de D<sub>3</sub> incluyen trastornos discinéticos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y discinesias tardías; depresión; ansiedad; demencia; trastornos del ritmo circadiano y dependencia de drogas (por ejemplo, cocaína).

Como se emplea en este documento, la frase "modulación de la actividad de receptores de dopamina D<sub>3</sub>" se refiere a una diversidad de aplicaciones terapéuticas. Dichas aplicaciones terapéuticas se refieren al tratamiento de afecciones o trastornos que incluyen trastornos discinéticos, psicosis, trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, demencia, trastornos del sueño, dependencia de sustancias, abuso de sustancias y náuseas. Los compuestos también son útiles para tratar la disfunción renal.

La presente invención también proporciona un método para tratar la disfunción renal que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención además proporciona un método para tratar afecciones o trastornos del sistema nervioso central, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más antagonistas del receptor D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> o 5HT.

Para el tratamiento de un paciente que padece una afección o trastorno descrito anteriormente, un compuesto de fórmula I puede administrarse en cualquier forma o modo que haga que el compuesto esté biodisponible en cantidades terapéuticamente eficaces, incluyendo la vía oral, sublingual, bucal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, tópica y similares. Un experto en la técnica de preparación de formulaciones puede determinar la forma y modo de administración adecuados, dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado para el estado o enfermedad que se va a tratar, la fase de la enfermedad, el estado del paciente y otras circunstancias importantes. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990), incorporado en esta memoria como referencia.

Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica combinados con vehículos farmacéuticamente aceptables, cuya proporción y naturaleza se determinan por la solubilidad y propiedades químicas del compuesto seleccionado, la vía de administración elegida, práctica farmacéutica convencional y otros criterios importantes.

## ES 2 275 853 T3

Los compuestos de fórmula I pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, soluciones, jarabes, obleas, chicles, pulverizaciones y similares, y pueden contener uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa, agentes disgregantes tales como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato magnésico o Sterotex; agentes deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; y se pueden añadir agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o sabor de naranja. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas de unidad de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, como revestimientos. Así, los comprimidos o píldoras se pueden revestir con azúcar, laca u otros agentes de revestimiento entérico. Un jarabe puede contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como un agente edulcorante y algunos conservantes, colorantes y agentes aromatizantes.

Los compuestos de Fórmula I también pueden administrarse tópicamente, y cuando se hace esto el vehículo puede comprender de manera adecuada una solución, pomada o base de gel. La base puede comprender, por ejemplo, uno o más de vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes.

Las soluciones o suspensiones también pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil-parabeno; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales multidosis.

Los ésteres, amidas y carbamatos altamente lipófilos de los compuestos I pueden liberarse de forma sostenida en mamíferos durante un periodo de varios días o de aproximadamente una a cuatro semanas cuando se formulan y se administran como preparaciones de depósito, por ejemplo, cuando se inyectan en un aceite farmacéuticamente aceptable seleccionado de manera apropiada. Los aceites preferidos son de origen vegetal tales como aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de soja, aceite de oliva y similares, o son ésteres sintéticos de ácidos grasos y alcoholes polifuncionales tales como glicerol o propilenglicol.

Las composiciones de depósito de fórmula I se preparan disolviendo un éster, amida o carbamato altamente lipófilo de la presente invención en un aceite farmacéuticamente aceptable en condiciones estériles. El aceite se selecciona para obtener una liberación del ingrediente activo en un periodo de tiempo deseado. El aceite adecuado puede determinarse fácilmente consultando la técnica anterior, o sin excesiva experimentación por un experto en la técnica.

El intervalo de dosificación al que los compuestos de fórmula I presentan su capacidad de actuar terapéuticamente puede variar dependiendo de la enfermedad o afección particular que se esté tratando, su gravedad, el paciente, la formulación, otros estados de enfermedad subyacentes que padece el paciente y otras medicaciones que pueden administrarse simultáneamente al paciente. Generalmente, los compuestos de fórmula I presentarán sus actividades terapéuticas a dosificaciones comprendidas entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal del paciente/día y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de paciente/día.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona nuevos agentes de obtención de imágenes radiomarcadas de fórmula I útiles, entre otras cosas, para localizar receptores de dopamina D<sub>3</sub> en el SNC para diagnosticar anomalías del SNC.

Las formas radiomarcadas (tritiadas y marcadas con C-14) de los compuestos de fórmula I son útiles como radio-ligandos para determinar la unión de compuestos al receptor de dopamina D<sub>3</sub>. También son útiles como compuestos parentales marcados para determinar el metabolismo del compuesto en animales. Para este fin, se prefieren compuestos de fórmula I en la que R es un grupo (a) con un <sup>14</sup>C radiomarcado en la posición 3 del sistema de anillos de benzo[b]tiofeno, L es trifluorometilo, p es 1, R<sub>3</sub> es hidrógeno, n es 1, i es 0 y A es N. Para este fin, se prefieren particularmente compuestos de fórmula IA. Como se emplea en este documento, un "compuesto de fórmula IA" se referirá al compuesto de fórmula I en la que R es un grupo (a) donde L es trifluorometilo sustituido en la posición 6 del sistema de anillos de benzotiofeno y un <sup>14</sup>C radiomarcado está en la posición 3 del sistema de anillos de benzo[b]tiofeno, p es 1; A es N, n es 1; i es 0 y R<sub>3</sub> es hidrógeno. Los compuestos de fórmula IA pueden prepararse de manera análoga a la indicada en el Ejemplo 21.

Los desequilibrios en la producción de dopamina se han implicado en una diversidad de trastornos mentales y físicos tales como la enfermedad de Parkinson (PD). De esta manera, es deseable diagnosticar y controlar estos desequilibrios y controlar la eficacia de fármacos y sustancias que afectan a la química del cerebro. Se han creado métodos de obtención de imágenes nuevos y potentes que permiten evaluar el cerebro vivo *in vivo* y de esta manera controlar la química cerebral y la eficacia de fármacos y sustancias que afectan a la química cerebral. Los métodos tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT) implican administrar a un paciente una sustancia indicadora radiactiva que comprende un ligando que se une a los neuroreceptores presinápticos o postsinápticos en el cerebro del paciente. Se miden las emisiones (principalmente se emiten rayos gamma desde los positrones o fotones del indicador radiactivo). Estas emisiones son indicativas

del número y grado de ocupación del bloqueo de los neuroreceptores. El número de neuroreceptores y el grado de ocupación o bloqueo se calcula utilizando un modelo matemático y se compara con un control intra-persona o inter-persona para determinar el grado de respuesta al fármaco. El tratamiento adicional del paciente con fármacos se basa en las comparaciones realizadas. Sin embargo, para que estos métodos sean útiles, se requiere un ligando que tenga alta especificidad y afinidad por el receptor deseado.

Se cree que ciertos ligandos radiactivos pueden ser selectivos para los transportadores de dopamina y, de esta manera, son potencialmente útiles para evaluar cambios en la función de la dopamina *in vivo* e *in vitro*, especialmente para pacientes con la enfermedad de Parkinson (PD), que se caracteriza por una pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales y en la sustancia negra.

Otro aspecto de esta invención se refiere a métodos para utilizar los compuestos de la invención como agentes para formar imágenes del SNC. Las técnicas para formar imágenes son técnicas de diagnóstico no invasivas que generalmente implican la administración de un compuesto con átomos marcadores que pueden detectarse externamente al mamífero. Generalmente, estos métodos comprenden administrar a un mamífero un compuesto de la invención, disuelto o disperso en un vehículo o diluyente farmacéutico adecuado. El compuesto de la invención se une selectivamente al receptor de dopamina D<sub>3</sub>, permitiendo de esta manera la formación de imágenes de receptores del SNC y la capacidad de evaluar, entre otras cosas, la química cerebral, la eficacia de fármacos y las funciones neuronales. Las técnicas para formar imágenes adecuadas para poner en práctica la presente invención incluyen, pero sin limitación, tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET).

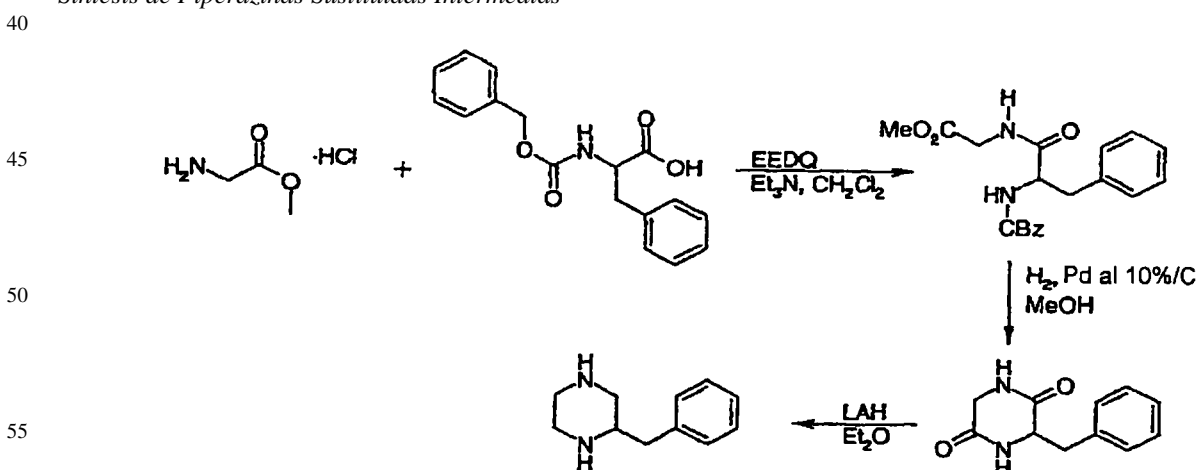
Los radionúclidos que se usan ampliamente en medicina nuclear de diagnóstico incluyen tecnecio [<sup>99</sup>Tc], yodo [<sup>123</sup>I], carbono [<sup>11</sup>C] y flúor [<sup>18</sup>F]. El agente radiomarcado para formar imágenes ejemplificado específicamente en este documento contiene el radionúclido <sup>11</sup>C. Debe tenerse en cuenta que pueden realizarse reacciones de radioquímica iguales o similares usando radionúclidos distintos de <sup>11</sup>C.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes y mediante la información dispuesta en forma de tabla. Se ha de entender que estos ejemplos son solamente ilustrativos y no tienen como fin limitar el alcance de la presente invención en modo alguno. Como se emplea en esta memoria, los términos siguientes tienen los significados indicados: "g" se refiere a gramos; "mmol" se refiere a milimoles; "ml" se refiere a mililitros; "°C" se refiere a grados centígrados; "TLC" se refiere a cromatografía de capa fina; "LC/MS" se refiere a cromatografía líquida espectrometría de masas; "APCI" se refiere a ionización química a presión atmosférica; "p.f." se refiere a punto de fusión.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### Síntesis de Piperazinas Sustituídas Intermedias



#### Ejemplo 1(a)

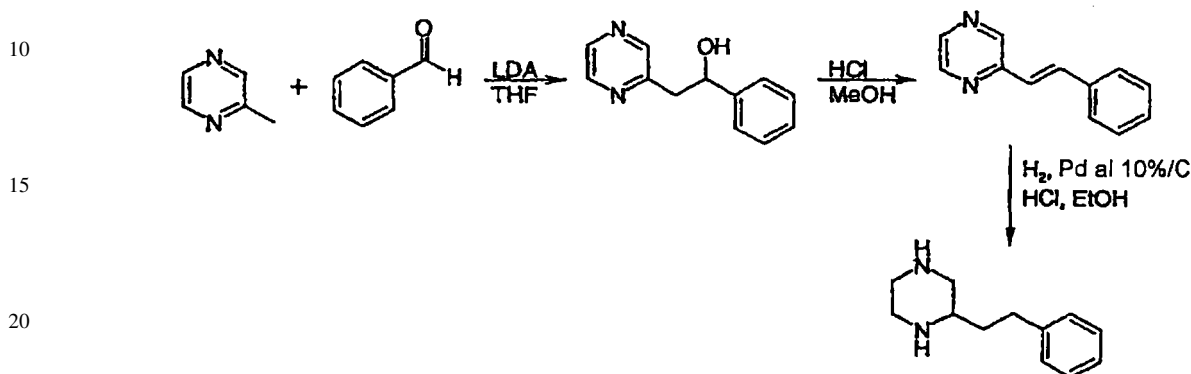
#### Preparación de 3-bencil-piperazina intermedia

A una suspensión de 3-bencil-piperazina-2,5-diona (14,98 g, 73 mmol, preparada siguiendo generalmente el procedimiento de Halpem y Westley, J. Org. Chem. 1968, 33, 864) en éter dietílico seco (500 ml) se le añade gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (400 ml de una solución 1 M en éter dietílico, 400 mmol, 5,4 equiv.). La suspensión se calienta a reflujo durante 23 horas y después se enfría a 0°C. Después, se añade cuidadosamente agua (70 ml) y la suspensión resultante se calienta a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la suspensión se filtra y el sólido se lava con éter dietílico (1 l). El filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título bruto

## ES 2 275 853 T3

(11,40 g, 88%) en forma de un sólido cristalino amarillo. Una muestra (2 g) se recrystaliza en ciclohexano y después en tolueno para proporcionar el compuesto del título purificado (0,83 g) en forma de cristales blancos finos: p.f. 80-81°C.

5 Anál. Calc. Para  $C_{11}H_{16}N_2$ : C, 74,96; H, 9,15; N, 15,89;  
Encontrado: C, 74,84; H, 9,01; N, 16,15.



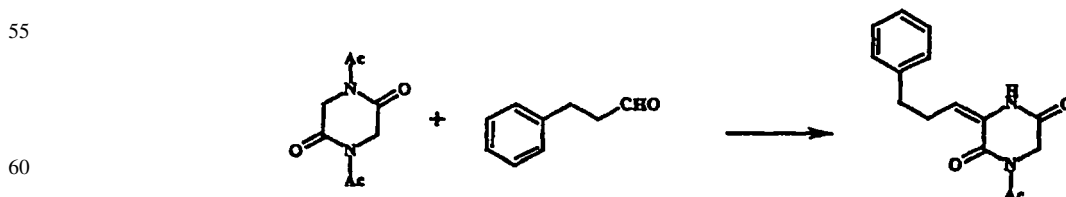
### Ejemplo 1(b)

25 A una solución de LDA (295 ml, 0,59 mol, 2 M en heptano/THF/etilbenceno) en THF anhidro (300 ml) enfriada a -40°C se le añadió gota a gota 2-metilpirazina (48,5 ml, 0,531 mol) mediante un embudo de adición. La reacción se dejó calentar a -20°C y se agitó durante 90 minutos, momento en el que se añadió gota a gota una solución de benzaldehído (54 ml, 0,531 mol) en THF anhidro (200 ml) mediante un embudo de adición. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Después, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió  $NH_4Cl$  saturado (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (500 ml, 250 ml). Los extractos combinados se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron para dar un sólido húmedo de color beige. El producto se trituró con  $Et_2O$ , se recogió y después se secó durante una noche para producir 56,0 g (53%) de un sólido pardo claro, p.f. 81-84°C.

35 Una solución del sólido obtenido anteriormente (56,0 g, 0,28 mol) en MeOH (1,1 l) y HCl conc. (290 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un líquido oscuro. El líquido oscuro se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua (1 l). La solución resultante se neutralizó con una solución saturada de  $Na_2CO_3$  y el producto se extrajo con EtOAc (1 l, 2 x 500 ml). Los extractos combinados se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron para producir 46 g de un sólido pardo oscuro. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc al 40% en heptano), produciendo 22,7 g de la olefina en forma de una espuma parda.

45 Una botella de agitación Parr de 1 l se lavó abundantemente con nitrógeno y se cargó con Pd al 10%/C (4,5 g, tipo Degussa) y la olefina obtenida anteriormente (20,0 g, 0,110 mol) en EtOH (450 ml). La reacción se hidrogenó a 344,737 kPa (50 psi) durante 3,5 horas, momento en el que la reacción se filtró a través de un lecho de celite y se aclaró con etanol. La botella se recargó con Pd al 10%/C recién preparado (4,5 g, tipo Degussa), el filtrado y HCl conc. (15 ml). La reacción se hidrogenó a 344,737 kPa (50 psi) durante 18 horas, momento en el que la reacción se diluyó con MeOH caliente y se filtró a través de un lecho de celite. El sólido se lavó minuciosamente con MeOH caliente y el filtrado se concentró para producir 11,2 g (39%) del producto final en forma de la sal di-HCl, p.f. 297-300.

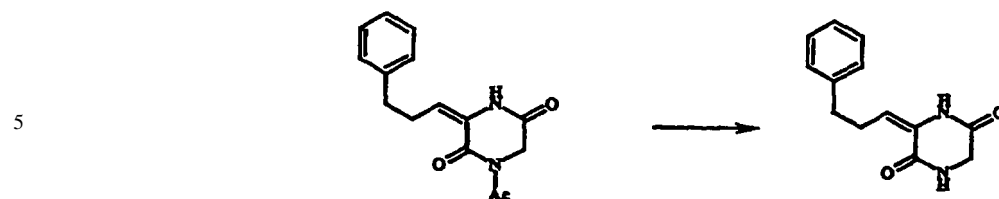
Véase: Tetrahedron, 30, 1974 páginas 667-673 y Tet. Lett. 1979, páginas 4483-4486



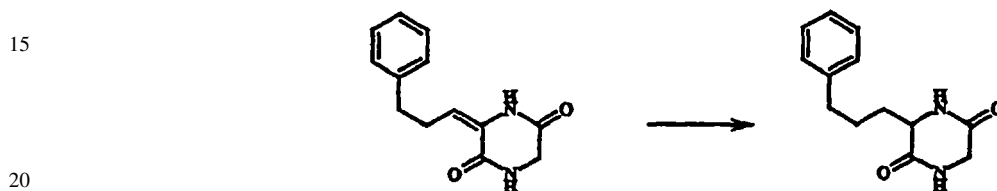
### Ejemplo 1(c)

65 Se añadió DBU (14,0 g, 92 mmol) a una solución del diacetato de piperazina (18,2 g, 92 mmol) y aldehído (12,3 g, 92 mmol) en 92 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El producto precipitado se recogió por filtración, proporcionando 17,1 g de producto.

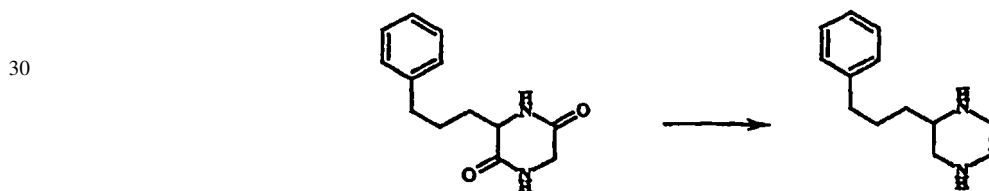
ES 2 275 853 T3



10 El monoacetato (17,0 g, 62,8 mmol) e hidrazina hidrato (9,4 g, 188,6 mmol) en 125 ml de DMF se agitaron a temperatura ambiente durante 20 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y etanol, dejando 13,7 g de producto.



25 La olefina (13,6 g, 59,1 mmol) y paladio sobre carbono (2,7 g, Pd al 10%/C, tipo Degussa, 50% de H<sub>2</sub>O) en 1,2 l de metanol se agitaron en un aparato de hidrogenación Parr a 275,790 kPa (40 psi) de hidrógeno, hasta que cesó la captación de hidrógeno. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celite. La concentración del filtrado proporcionó 12,1 g de producto.



40 Una solución de LAH (156 ml, 156 mmol, 1M en THF) se añadió gota a gota a una solución a 0°C de la piperazina diona (12,1 g, 52,1 mmol) en 100 ml de THF. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron cuidadosamente 38 ml de agua en 200 ml de THF. La mezcla resultante se agitó durante 1 h, después se filtró, la torta de filtro se lavó con THF y el filtrado se concentró al vacío para dar 7,4 g de producto.

Ejemplo 2



*Hidrocloreuro de 1-(6-(trifluorometil)-benzo[b]tien-3-il)-piperazina*

55 2a: 2-Carbometoxi-3-amino-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno

60 Equipar un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 22 l con un agitador mecánico, un burbujeador de nitrógeno y una sonda termopar y cargar con 1,20 kg (5,55 mol) de 2-nitro-4-trifluorometilbenzonitrilo, 589,3 g (496 ml, 5,55 mol) de tioglicolato de metilo y 4,3 l de NMP. Enfriar la solución amarilla resultante a 2°C y añadir lentamente, durante un periodo de 78 min, una solución preparada a partir de 466,0 g (11,11 mol, 2,0 equiv.) de hidróxido de litio monohidrato en 3,36 l de agua mientras se mantiene la temperatura entre 2-20°C. Dejar calentar la suspensión parda a 21°C durante un periodo de 2 h y después diluir con 8,0 l de agua (exotermia observada-> 27°C). Agitar durante 40 min y enfriar a 18°C, recoger el producto por filtración, aclarando con 10 l de agua y después secar al aire a temperatura ambiente para dar 1,295 kg (rendimiento de 84,7%) de 2-carbometoxi-3-amino-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno, en forma de un sólido amarillo claro, con una pureza de 99,8% según muestra el ensayo por HPLC.

65

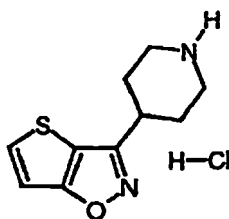


## ES 2 275 853 T3

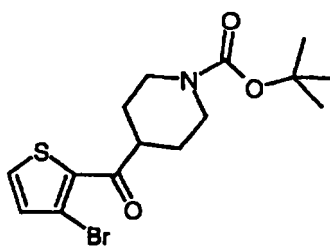
### 2b: Hidrocloruro de 1-(6-(trifluorometil)-benzo[b]tien-3-il)-piperazina

Equipar un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 12 l con un agitador mecánico, un burbujeador de nitrógeno y una sonda termopar y cargar con 1,14 kg (4,14 mol) de 2-carbometoxi-3-amino-6-trifluorometilbenzo-[b]tiofeno (Ejemplo 2a), 196,0 g (2,28 mol, 0,55 equiv.) de piperazina, 4,0 l de NMP y 570 ml de xileno. Calentar la solución y mantener a 170-180°C durante 4 h, momento en el que la reacción se completa aprox. en 98% según se determina mediante ensayo por HPLC. Enfriar la solución parda a 168°C y después añadir 1,605 kg (18,63 mol, 4,5 equiv.) de piperazina (temp -> 109°C) seguido de 1,575 kg (28,28 mol, 2,0 equiv.) de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (exotermia observada, 109 -> 130°C). Conectar un purgador Dean-Stark al condensador y calentar la reacción para recoger un azeótropo. Retirar una cantidad total de 410 ml de un destilado acuoso, mientras se deja aumentar la temperatura del recipiente de 145 a 165°C. Controlar el progreso de la reacción mediante ensayos por GC/MS y HPLC. Después de 14 h a aprox. 165°C (conversión >99% mediante ensayo por HPLC y GC/MS), enfriar la reacción a 30-35°C y después interrumpir en un extractor que contenga 5 kg de hielo, 12 l de agua y 8,5 l de tolueno. Separar las fases, lavar el extracto orgánico con 1 l de NaOH 0,5 N, 2 l de NaCl ac. saturado y después extraer con 8 l de HCl 1 N. Diluir el extracto acuoso ácido con 1 kg de hielo y basificar a pH 11,2 mediante la adición de 624 g de NaOH al 50%. Extraer la mezcla resultante con 9,5 l de tolueno. Lavar el extracto de tolueno con 2 l de NaCl acuoso saturado, secar (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y filtrar. Cargar el filtrado en un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 22 l (N<sub>2</sub>, agitación mecánica, sonda de control de temperatura) y añadir una cantidad total de 3,7 l de HCl etéreo 1 N a 20-27°C para que la mezcla sea positiva al papel indicador Congo Red. Durante la adición del HCl, añadir un total de 2,5 l de tolueno para potenciar la agitación de la suspensión pegajosa que se produce. Agitar a temperatura ambiente durante 40 min, filtrar la suspensión y lavar con 4,5 l de tolueno. Después de secar al aire, se obtienen 1,165 kg (rendimiento de 87%) de hidrocloruro de 3-piperazinil-6-trifluorometil-benzo[b]tiofeno en forma de un sólido rosa-beige claro, con una pureza de 99,1% según muestra el ensayo por GC/MS.

### 25 Ejemplo 3



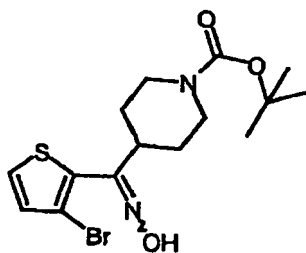
### Hidrocloruro de 3-piperidinil-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol



### 3a: Éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-tiofeno-2-carbonil)-piperidina-1-carboxílico

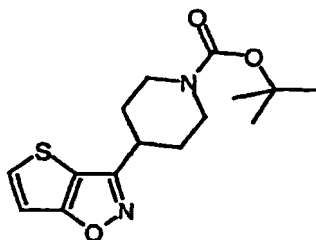
Agitar una solución, en una atmósfera de nitrógeno, de 3-bromotiofeno (21,0 ml, 0,224 mol) en tetrahidrofurano (1,0 l) a -78°C y añadir una solución 2,0 M de diisopropilamida de litio en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (112 ml, 0,224 mol) durante 45 min. Añadir, gota a gota, durante 2 h, una solución de 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-(N-metoxi-N-metilcarboxamido)-1-piperidinacarboxílico (preparada de acuerdo con el documento US 5.134.139) (79,4 g, 0,291 mol) en tetrahidrofurano (800 ml). Agitar durante 2 h, añadir una solución saturada de cloruro de amonio y agitar durante 0,5 h más. Filtrar el sólido resultante y verter el filtrado en agua (800 ml). Extraer la mezcla acuosa con éter y concentrar para obtener un líquido oscuro. Verter el líquido en agua (400 ml), añadir NaCl y extraer la mezcla acuosa con éter. Lavar el extracto con agua y salmuera y secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtrar y concentrar para obtener el producto bruto. Cromatografiar el producto sobre gel de sílice (éter de petróleo/éter, 4:1) para obtener 41,5 g (50%) de sólido blanco.

65



3b: *Éster terc-butílico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico*

Agitar una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-tiofeno-2-carbonil)-piperidina-1-carboxílico (Ejemplo 3a) (41,5 g, 0,11 mol), clorhidrato de hidroxilamina (15,4 g, 0,23 mol) y piridina (190 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Verter la reacción en agua (500 ml) y extraer con diclorometano (3 x). Lavar los extractos combinados con una solución saturada de  $\text{CuSO}_4$  (2 x), secar ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentrar para dar un sólido verde. Disolver el sólido en tolueno (175 ml) y dejar en reposo a temperatura ambiente durante 3 h. Recoger los cristales resultantes que se forman y lavar con tolueno (60 ml). Concentrar el filtrado, disolver de nuevo el residuo en tolueno y proceder para recoger cristales adicionales para obtener un rendimiento total de 25 g (58%) del compuesto del título en forma de un sólido verde claro.



3c: *Éster terc-butílico del ácido 4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidina-1-carboxílico*

Añadir una solución de hidróxido potásico (7,2 g, 128,4 mmol) en agua (20 ml) a una solución en agitación de éster terc-butílico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-hidroxiimino-metil]piperidina-1-carboxílico (Ejemplo 3b) (25 g, 64,2 mmol) en 2-metoxietanol (200 ml). Calentar la reacción a  $60^\circ\text{C}$  y después añadir polvo de cobre (1,25 g). Agitar a  $60-70^\circ\text{C}$  durante 6 h y después a temperatura ambiente durante una noche. Verter la mezcla de reacción en agua (500 ml) y extraer con EtOAc (3 x). Concentrar para obtener un residuo oscuro y purificar por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, 4:1) para proporcionar 9,8 g (50%) de un sólido blanco.

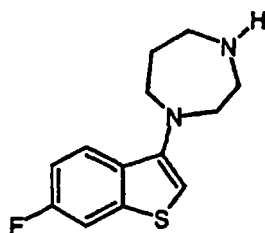
3d: *Hidrocloruro de 3-piperidinil-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol*

Añadir HCl etéreo (10 ml) a éster terc-butílico del ácido 4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidina-1-carboxílico (Ejemplo 3c) (1,0 g, 3,2 mmol) y después metanol (1 ml) para realizar la solución. Permitir que repose a temperatura ambiente durante 1 h y después recoger 0,34 g del sólido blanco, p.f.  $240-241^\circ\text{C}$ . Recoger del filtrado 0,25 g más del sólido blanco, p.f.  $263-265^\circ\text{C}$ . Ambas muestras: MS,  $m/z = 209$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Análisis (p.f. de la muestra  $263-265^\circ\text{C}$ ):

Calc. Para: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}\cdot\text{HCl}$ :	49,08% de C	5,35% de H	11,45% de N
Encontrado:	49,03% de C	5,29% de H	11,25% de N

Ejemplo 4



## ES 2 275 853 T3

### 1-(6-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepano

#### 4a. Ácido 3-amino-6-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

5 A 50°C, añadir una solución acuosa al 50% de NaOH (64 g, 0,8 mol) a una solución en agitación de 2-carbometoxi-3-amino-6-fluoro-benzo[b]tiofeno (preparada de acuerdo con el documento US 5.143.923), (90,1 g, 0,4 mol) en H<sub>2</sub>O (450 ml) durante 2-3 min. Calentar la reacción a 70-73°C y continuar la agitación durante 3 h. Añadir isopropanol acuoso al 10% (45 ml) y llevar a la temperatura de reflujo. Retirar el isopropanol en una atmósfera de N<sub>2</sub> y añadir H<sub>2</sub>O (300 ml). Enfriar la mezcla de reacción entre 7-10°C y añadir HCl concentrado (80 ml). Añadir H<sub>2</sub>O (650 ml), enfriar a 5-7°C, filtrar el sólido resultante y lavar la torta de filtro con H<sub>2</sub>O (2 x 150 ml). Secar el sólido al vacío a 35°C para obtener 80,6 g (94,7%) de sólido, p.f. 160-163°C, TLC sobre gel de sílice (diclorometano/metanol, 3:1), R<sub>f</sub> = 0,69.

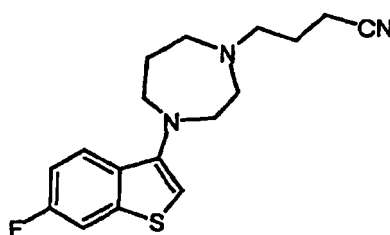
#### 4b. 1-(6-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepano

15 Calentar una solución de ácido 3-amino-6-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (5,0 g, 24 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) a 100°C durante 2 h y después introducir una corriente de nitrógeno para enfriar la solución a temperatura ambiente. Añadir homopiperazina (9,5 g, 95 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (9,0 g, 47 mmol) y calentar la mezcla a 145°C durante 4 h. Después de ese tiempo, enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, diluir con acetato de etilo (30 ml) y lavar con salmuera (3 x 15 ml). Separar la capa orgánica y secar sobre MgSO<sub>4</sub>. Evaporar el disolvente y purificar el producto bruto por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 100 g de 9:2 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH y después 9:2:0,15 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) para dar 3,9 g (65%) de un aceite amarillento LC/MS (LiChrospher 5 μ, RP-18, 250 mm

25 gradiente de CH<sub>3</sub>CN/Agua al 20% → 100% (25 min), Flujo: 1,5 ml/min)

t<sub>R</sub> = 10,74 min, m/z = 250,3.

#### Ejemplo 5

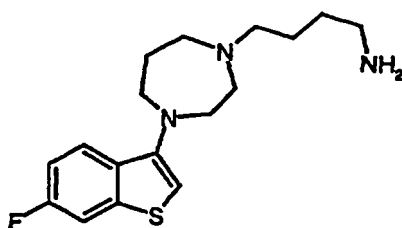


#### 4-(4-(6-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazapan-1-il]butironitrilo

45 Añadir carbonato potásico (39,3 g, 284 mmol) a una solución de 1-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepano (Ejemplo 4) (23,7 g, 95 mmol) y 4-bromobutironitrilo (21,0 g, 142 mmol) en acetonitrilo (400 ml) y agitar la mezcla a la temperatura de reflujo durante 10 h. Filtrar la mezcla, evaporar el disolvente y disolver el residuo en acetato de etilo (EtOAc). Lavar con agua y solución saturada de cloruro sódico y secar la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>. Evaporar el disolvente al vacío y purificar el producto bruto por cromatografía en columna (9:1 de EtOAc/MeOH) para dar 12,9 g de un aceite amarillo LC/MS, (LiChrospher 5 μ, RP-18, 250 mm gradiente de CH<sub>3</sub>CN/Agua (TFA al 0,05%) al 2% → 98% (20 min), Flujo: 0,75 ml/min)

50 t<sub>R</sub> = 9,46 min, m/z = 317,3.

#### Ejemplo 6



#### 4-[4-(6-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazapan-1-il]butilamina

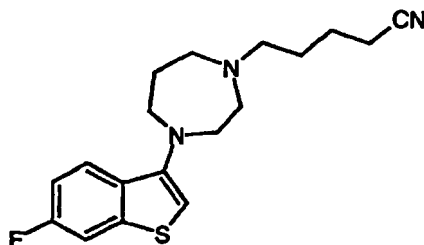
65 Añadir durante 30 min, a temperatura ambiente, una solución de LiAlH<sub>4</sub> en éter dietílico (1 M, 72,5 ml) a una solución de 4-[4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazapan-1-il]butironitrilo (Ejemplo 5) (11,5 g, 36,2 mmol) en

## ES 2 275 853 T3

éter dietílico seco (200 ml). Calentar la solución a la temperatura de reflujo durante 5 h. Después de ese tiempo, dejar enfriar la solución a temperatura ambiente e interrumpir cuidadosamente la reacción con agua y solución acuosa de hidróxido sódico. Separar las fases y extraer de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Secar las fases orgánicas combinadas sobre  $MgSO_4$  y retirar el disolvente al vacío. Purificar el producto bruto por cromatografía en columna (9:2:0,25 de  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ ) para obtener 8,9 g de un aceite incoloro LC/MS, (LiChrospher 5  $\mu$ , RP-18, 250 mm gradiente de  $CH_3CN/Agua$  (TFA al 0,05%) al 2%  $\rightarrow$  98% (20 min), Flujo: 0,75 ml/min),  $t_R = 7,79$  min,  $m/z = 321,3$ .

### Ejemplo 7

10



15

20

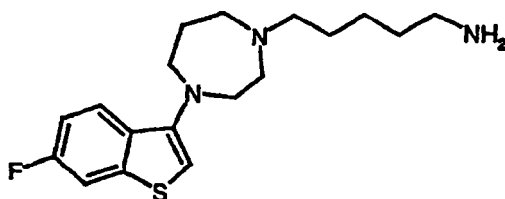
*4-[4-(6-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazapan-1-il]pentano-nitrilo*

25

Seguir el procedimiento del Ejemplo 5 y sustituir butironitrilo por pentanonitrilo en él para obtener el compuesto del título. (LiChrospher 5  $\mu$ , RP-18, 250 mm gradiente de  $CH_3CN/Agua$  (TFA al 0,05%) al 2%  $\rightarrow$  98% (20 min), Flujo: 0,75 ml/min)  $t_R = 10,4$  min,  $m/z = 331,5$

### Ejemplo 8

30



35

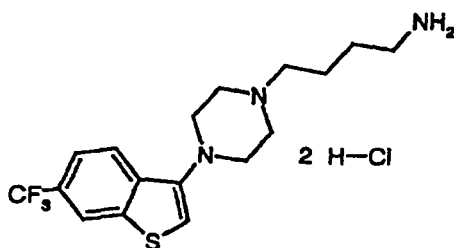
*4-[4-(6-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazapan-1-il]pentilamina*

40

Seguir el procedimiento del Ejemplo 6 y sustituir 4-[4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazapan-1-il]pentano-nitrilo (Ejemplo 7) en él para obtener el compuesto del título. LC/MS, (LiChrospher 5  $\mu$ , RP-18, 250 mm gradiente de  $CH_3CN/Agua$  (TFA al 0,05%) al 2%  $\rightarrow$  98% (20 min), Flujo: 0,75 ml/min),  $t_R = 8,31$  min,  $m/z = 335,5$ .

### Ejemplo 9

45

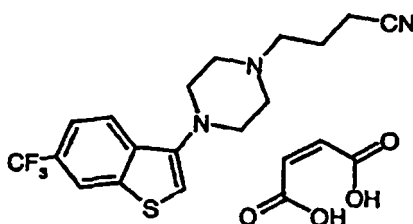


50

55

*Dihidrocloruro de 4-[6-(trifluorometil)-benzo[b]tien-1-piperazinabutanamina*

60



65

## ES 2 275 853 T3

### 9a: (Z)-2-Butenodioato de 4-(6-trifluorometil)-benzo[b]tien-3-il)-1-piperazinabutil-nitrilo

Calentar a reflujo una mezcla de 1-(6-(trifluorometil)-benzo[b]tien-3-il)-piperazina (Ejemplo 2) (10,1 g, 35,3 mmol), 4-bromobutironitrilo (6,25 g, 42,3 mmol), carbonato potásico anhidro (8,00 g, 57,9 mmol) y acetonitrilo anhidro (80 ml) durante 18 h. Filtrar la suspensión, lavar los materiales insolubles con diclorometano (2 x 150 ml) y concentrar el filtrado al vacío. Recoger el residuo en diclorometano (125 ml), lavar con NaOH acuoso al 5% (75 ml) y agua (75 ml) y secar ( $K_2CO_3$ ). Concentrar al vacío y cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice (EtOAc) para obtener 10,3 g (82%) de un aceite ámbar. Añadir a una solución etanólica del aceite (1,2 g, 3,40 mmol) ácido maleico (400 mg, 3,45 mmol) y concentrar la solución al vacío para obtener una goma. Triturar la goma con EtOAc para producir un sólido. Recristalizar el sólido en metanol/EtOAc para obtener 1,01 g de cristales blancos, p.f. 158-159°C.

#### Análisis:

15 Calc. para:  $C_{21}H_{22}F_3N_3O_4S$ : 53,73% de C 4,72% de H 8,95% de N  
Encontrado: 53,57% de C 4,65% de H 8,86% de N

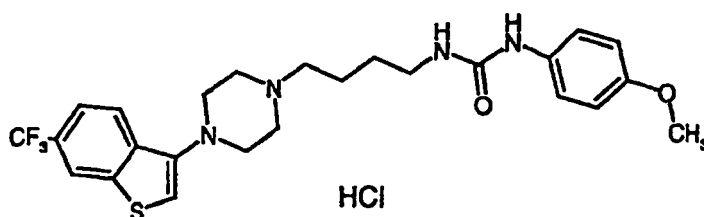
### 9b: dihidrocloruro de 4-[6-(trifluorometil)-benzo[b]tien-1-piperazinabutanamina

20 En una atmósfera de  $N_2$ , añadir, gota a gota, una solución de 4-(6-trifluorometil)-benzo[b]tien-3-il)-1-piperazina-butyl-nitrilo (base libre del Ejemplo 9a) (9,00 g, 25,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 70 ml) a una suspensión enfriada (3°C) y agitada de  $LiAlH_4$  (1,06 g, 27,9 mmol) en THF anhidro (120 ml). Mantener la temperatura a 3°C durante 5 min y después agitar a temperatura ambiente durante 21 h. Enfriar la mezcla a 0°C y tratar secuencialmente con  $H_2O$  (1 ml), NaOH acuoso al 15% (1 ml) y  $H_2O$  (3 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, filtrar la mezcla, lavar los materiales insolubles con diclorometano (2 x 50 ml) y concentrar el filtrado al vacío. Recoger el residuo en diclorometano (150 ml), lavar secuencialmente con NaOH acuoso al 5% (75 ml) y  $H_2O$  (75 ml) y después secar ( $K_2CO_3$ ). Retirar el disolvente al vacío y purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (etanol/ $NH_4OH$ , 95:5) para obtener 5,32 g (58%) de la base libre del compuesto del título. Añadir HCl etanólico a una solución de la base libre (689 mg) en etanol, hasta que la solución sea ácida (pH 2-3). Concentrar al vacío para obtener una goma y triturar la goma con etanol para obtener un sólido blanquecino. Recristalizar el sólido en MeOH/ $CHCl_3$  para obtener 485 mg de un polvo blanco, p.f. 256-258°C.

#### Análisis:

35 Calculado para  $C_{17}H_{22}F_3N_3S \cdot 2HCl$ : 47,45% de C 5,62% de H 9,76% de N  
Encontrado: 47,10% de C 5,67% de H 9,62% de N

### Ejemplo 10



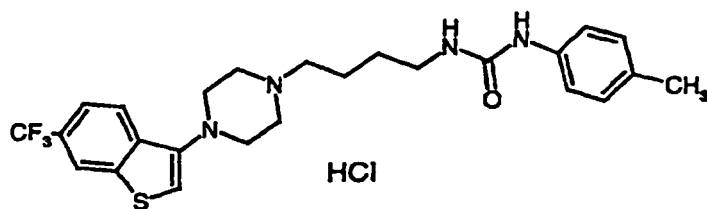
### Hidrocloruro de 1-(4-metoxi-fenil)-3-{4-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-urea

50 En una atmósfera de nitrógeno, añadir isocianato de 4-metoxifenilo (0,42 g, 2,8 mmol) en  $CHCl_3$  (18 ml) a una solución en agitación de 4-[6-(trifluorometil)-benzo[b]tien-1-piperazinabutanamina (base libre del Ejemplo 9b) (1,0 g, 2,8 mmol) en  $CHCl_3$  (10 ml). Dejar la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 18 h, filtrar el sólido resultante, lavar con  $CHCl_3$  y obtener 635 mg de producto en forma de un sólido blanco, p.f. 202-204°C. Concentrar el filtrado y obtener 1,0 g de un residuo pegajoso. Cromatografiar el residuo sobre 40 g de gel de sílice ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 24:1) y obtener 110 mg más de producto. Combinar las muestras, disolver en EtOAc caliente-MeOH (100 ml-2 ml), filtrar y después añadir con refrigeración HCl etéreo para precipitar la sal hidrocloreto. Después de 2 h, recoger 787 mg de la sal en forma de un sólido blanco, p.f. 228-231°C. Agitar el sólido en acetonitrilo a la temperatura de reflujo durante 45 min, dejar enfriar la mezcla y filtrar el sólido para obtener 570 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco, p.f. 240-242°C.

#### Análisis:

65 Calculado para  $C_{25}H_{29}F_3N_4O_2S \cdot HCl$ : 55,29% de C 5,57% de H 10,32% de N  
Encontrado: 55,21% de C 5,71% de H 10,22% de N

## Ejemplo 11

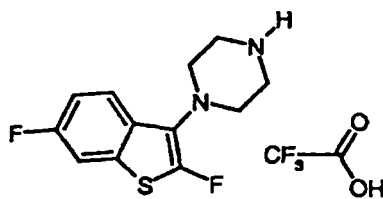
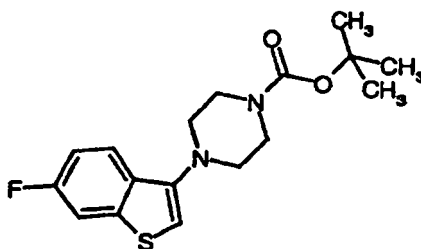
*Hidrocloruro de 1-(4-metil-fenil)-3-[4-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiefen-3-il)-piperazin-1-il]-butil]-urea*

Añadir isocianato de p-tolilo (0,41 g, 3,1 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (8 ml) a una solución en agitación de 4-[6-(trifluorometil)-benzo[b]tien-1-piperazinabutanamina (base libre del Ejemplo 9b) (1,1 g, 3,1 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (8 ml). Dejar la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 63 h, filtrar el sólido resultante, lavar con  $\text{CHCl}_3$  y obtener 677 mg de producto en forma de un sólido beige. Disolver el sólido en EtOAc caliente-MeOH (100 ml-2 ml), filtrar y después añadir con refrigeración HCl etéreo para precipitar una sal hidrocloruro. Recoger 869 mg de la sal en forma de un sólido blanco, p.f. 231-234°C. Recristalizar el sólido en etanol absoluto para obtener 595 mg (37%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco, p.f. 240-242°C

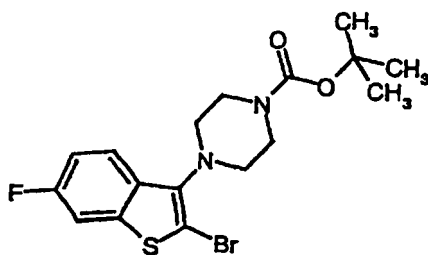
## Análisis:

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}\cdot\text{HCl}$ :	56,97% de C	5,74% de H	10,63% de N
Encontrado:	57,02% de C	5,83% de H	10,68% de N

## Ejemplo 12

*Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluoro-benzo[b]tien-3-il)-piperazina*12a: *Éster terc-butílico del ácido 4-(6-fluoro-benzo[b]tiefen-3-il)-piperazina-1-carboxílico*

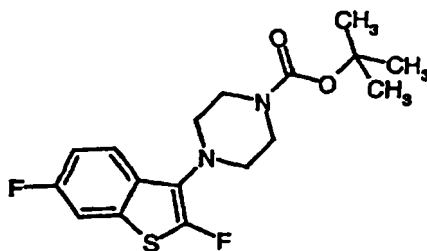
Añadir una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,15 g, 23,6 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (15 ml), gota a gota, durante 45 min, a una solución a  $-65^\circ\text{C}$  de 1-(6-fluorobenzo[b]tiefen-3-il)-piperazina (preparada de acuerdo con el documento US 5.143.923), (2,8 g, 11,8 mmol), 4-(dimetil-amino)piridina (0,16, 1,3 mmol) y diisopropiletilamina (4,3 ml, 3,2 g, 24,8 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (50 ml). Después de que se complete la adición, agitar la reacción a temperatura ambiente durante 20 h y después verter la reacción en una mezcla fría ( $5^\circ\text{C}$ ) de NaOH acuoso al 5%/EtOAc (150/150 ml). Extraer el producto en EtOAc, lavar el extracto con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera y concentrar para dar un aceite rojo. Purificar el aceite bruto sobre gel de sílice (EtOAc) para obtener 3,6 g de un aceite rojo, LC/MS  $m/z = 337$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.



12b: Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-bromo-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico

Añadir N-bromosuccinimida (0,59 g, 3,3 mmol) a una solución en agitación de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 12a) (1,00 g, 2,97 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (32,8 ml) y calentar a reflujo durante 30 min. Dejar enfriar a temperatura ambiente y filtrar. Evaporar el disolvente y purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano, 9:1) para obtener 0,53 g (43%) de un aceite, MS,  $m/z = 416$  (M+H)<sup>+</sup>.

En un procedimiento alternativo, añadir N-bromosuccinimida (1,319 g, 6,62 mmol) a una solución en agitación de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 12a) (2,226 g, 6,62 mmol) en  $\text{CCl}_4$  y calentar a reflujo durante 2 h. Dejar enfriar a temperatura ambiente y filtrar. Evaporar el disolvente y purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano, 9:1) para obtener 2,34 g (94%) de un aceite.



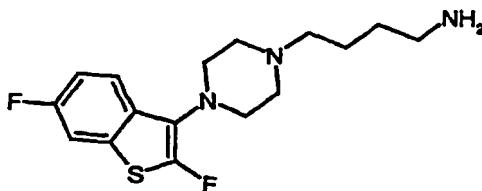
12c: Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-fluoro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico

A una temperatura de  $-65^\circ\text{C}$ , agitar, en una atmósfera de nitrógeno, una solución del éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-bromo-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico, Ejemplo 12b (15,59 g, 37,55 mmol) en THF anhidro (247 ml) y añadir, gota a gota, *n*-butillitio en hexano (2,5 M, 19,53 ml, 48,82 mmol). Agitar durante 30 min y después añadir, gota a gota, N-fluorobencenosulfonimida (17,76 g, 56,33 mmol) disuelta en THF anhidro. Agitar durante una noche a temperatura ambiente, enfriar la reacción a  $0^\circ\text{C}$  y añadir una solución saturada de NaCl y después agua. Extraer la mezcla con EtOAc (3 veces), combinar los extractos y lavar con agua y salmuera. Secar el extracto ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentrar para obtener 11,0 g de un aceite. Cromatografiar el aceite sobre gel de sílice (éter/éter de petróleo, 9:1) y obtener 6,28 g (52%) de un aceite rojo, MS,  $m/z = 354$  (M+H)<sup>+</sup>.

12d: Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluoro-benzo[b]tien-3-il)-piperazina

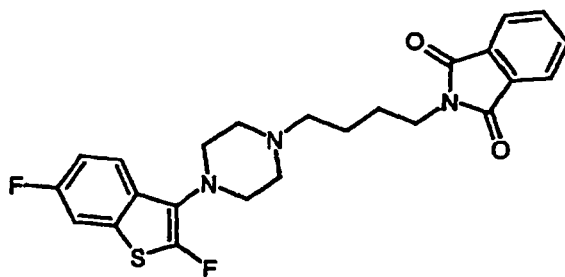
Agitar una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-fluoro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico Ejemplo 12c (250 mg, 0,70 mmol) en ácido trifluoroacético (2,2 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Evaporar el ácido trifluoroacético y tratar el residuo con éter. Agitar la suspensión a temperatura ambiente durante 2 h y filtrar el sólido blanco resultante para obtener 191 mg (56%) de la sal trifluoroacetato. MS,  $m/z = 255$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13



## ES 2 275 853 T3

### 4-[6-(2,6-Difluoro-benzo[b]tien-1-piperazinabutanamina



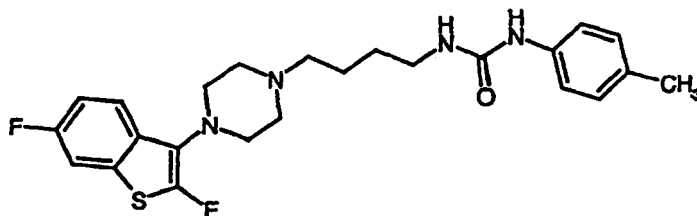
### 13a: 2-[4-[4-(6-Fluorobenzobenzotiofen-3-il)piperazin-1-il]butilisindol-1,3-diona

Agitar y calentar a reflujo en una atmósfera de argón una mezcla de 1-(2,6-difluoro-benzo[b]tien-3-il)-piperazina (base libre del Ejemplo 12d) (1,48 g, 5,8 mmol), bromobutilftalimida (1,65 g, 5,8 mmol), trietilamina (1,2 ml) y acetonitrilo (25 ml) durante 4 h. Dejar enfriar la reacción y después diluir con diclorometano. Lavar la solución orgánica con agua y con una solución saturada de  $K_2CO_3$  y secar ( $K_2CO_3$ ). Concentrar el disolvente y obtener 2,55 g de un sólido. Cromatografiar el sólido sobre gel de sílice ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 49:1) para obtener 2,1 g de un sólido, p.f. 123-125°C; MS, m/z = 456 (M+H)<sup>+</sup>.

### 13b: 4-[6-(2,6-Difluoro-benzo[b]tien-1-piperazinabutanamina

Agitar una suspensión, en una atmósfera de argón, de 2-[4-[4-(6-fluorobenzobenzotiofen-3-il)piperazin-1-il]butilisindol-1,3-diona (Ejemplo 13a) (2,05 g, 4,5 mmol) en MeOH anhidro (30 ml) y añadir hidrazina (0,5 ml, 15,9 mmol). Calentar a reflujo durante 2,5 h y dejar enfriar a temperatura ambiente. Enfriar la reacción en un baño de hielo y añadir HCl 1 M hasta un valor de pH de ~1. Filtrar la mezcla, enfriar el filtrado en un baño de hielo y añadir NaOH acuoso al 50% para basificar. Extraer la mezcla acuosa con diclorometano, lavar el extracto con  $H_2O$ , secar con  $K_2CO_3$  y concentrar para obtener 1,4 g de un aceite, que cristaliza después de un periodo de reposo, LC/MS, m/z = 326 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 14



### 1-(4-Metil-fenil)-3-[4-[4-(2,6-difluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-butil]-urea

Añadir una solución de isocianato de 4-metilfenilo (43,3 mg, 0,32 mmol) en  $CHCl_3$  (1-2 ml) a una solución de 4-[6-(trifluorometil)-benzo[b]tien-1-piperazinabutanamina (Ejemplo 13b) (3,5 ml de una solución 0,086 M en  $CHCl_3$ , 0,31 mmol) y agitar la reacción durante 20 h. Filtrar el sólido resultante o concentrar la reacción y recoger el sólido después de la trituración con EtOAc para obtener 102,7 mg del compuesto del título. LC/MS (Ymc005-AQ, 4 x 50 mm; 100% de agua/ $CH_3CN$  /ácido acético, 94,5:5,0:0,5 durante 1,0 min y después agua/ $CH_3CN$ /ácido acético, gradiente lineal de 5,0:94:5:0,5 → 100% (2 min, mantenido durante 4 min), Flujo: 1,0 ml/min)  $t_R$  = 3,22 min, m/z = 459 (M=H)<sup>+</sup>.

### Ejemplos 15-18

Las siguientes condiciones de HPLC se referencian en los Ejemplos 15-18:

#### Condición de HPLC I:

A) 95/5/0,1% de Agua/Acetonitrilo/Ácido Fórmico,

B) 5/95/0,1% de Agua/Acetonitrilo/Ácido Fórmico.

Columna: YMC ODS-A 4 x 50 mm, Caudal: 2 ml/minuto.



## ES 2 275 853 T3

Las condiciones de HPLC iniciales consistían en un caudal de 100% (A) a 2 ml/minuto. Después de la inyección inicial se realizó un gradiente lineal para que a 2 minutos las condiciones de HPLC fueran 100% de B. Después, estas condiciones se mantuvieron durante 3,4 minutos, momento en el que el sistema volvió a las condiciones iniciales y se equilibró para el siguiente análisis.

5

Condición de HPLC II:

10

A) 95/5/0,1% de Agua/Acetonitrilo/Ácido Fórmico,

B) 5/95/0,1% de Agua/Acetonitrilo/Ácido Fórmico.

Columna: YMC ODS-A 2 x 50 mm, Caudal = 1 ml/minuto.

15

Las condiciones de HPLC iniciales consistían en un caudal de 100% (A) a 0,1 ml/minuto. Después de la inyección inicial se realizó un gradiente lineal para que a 2 minutos las condiciones de HPLC fueran 100% de B. Después, estas condiciones se mantuvieron durante 3,5 minutos, momento en el que el sistema volvió a las condiciones iniciales y se equilibró para el siguiente análisis.

20

Condición de HPLC III:

25

A) 95/5/0,5% de Agua/Acetonitrilo/Ácido Fórmico,

B) 5/95/0,5% de Agua/Acetonitrilo/Ácido Fórmico.

Columna: YMC ODS-A 4 x 50 mm, Caudal = 2 ml/minuto.

30

Las condiciones de HPLC iniciales consistían en un caudal de 100% (A) a 2 ml/minuto. Después de la inyección inicial se realizó un gradiente lineal para que a 2 minutos las condiciones de HPLC fueran 100% de B. Después, estas condiciones se mantuvieron durante 3,4 minutos, momento en el que el sistema volvió a las condiciones iniciales y se equilibró para el siguiente análisis.

35

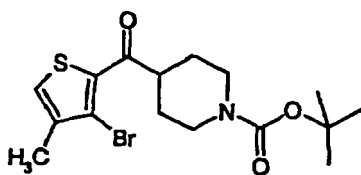
Ejemplo 15

*1-[4-[4-(6-Metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-butil]-3-(sustituido)fenil-ureas y bis-ureas*

40

15a: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidina-1-carboxílico

45



50

En condiciones inertes, añadir una solución 2,0 M (en tetrahidrofurano/n-heptano) de diisopropilamida de litio (29,65 mmol, 14,83 ml, 1,05 equivalentes) a una solución fría (-78°C) de 3-bromo-4-metiltiofeno (28,24 mmol, 5,00 g, 1,00 equivalentes) en tetrahidrofurano seco (27,33 ml). Agitar a -78°C durante 1 hora y añadir gota a gota una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxílico (28,24 mmol, 7,69 g, 1,00 equivalentes). Continuar la agitación a -78°C durante 3 horas. Inactivar la mezcla de reacción con cloruro de amonio saturado (acuoso, 55 ml) y dejar calentar a temperatura ambiente. Extraer la mezcla de reacción con una mezcla de acetato de etilo:éter dietílico (1:1, 3 x 40 ml). Combinar los extractos y secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna usando una mezcla de n-heptano:acetato de etilo (4:1) para producir un sólido cristalino amarillo (9,84 g).

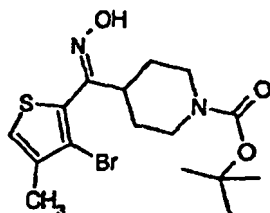
60

MS (Cl, metano) m/e 388 (MH<sup>+</sup>), LC/MS (APCI), m/e 288 (M-100), tiempo de retención 2 min. 43 seg. Condición I.

65

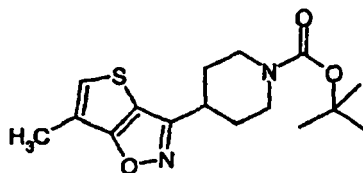
## ES 2 275 853 T3

15b: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico



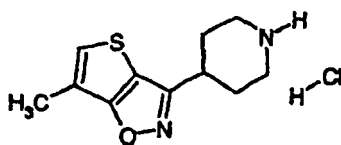
Añadir hidrocloreto de hidróxido de amonio (50,68 mmol, 3,52 g, 2,00 equivalentes) a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidina-1-carboxílico (25,54 mol, 9,84 g, 1,00 equivalentes) en piridina (47,5 ml). Agitar a temperatura ambiente durante una noche y a 70°C durante 4 horas. Enfriar la mezcla de reacción y añadir ácido clorhídrico (solución 3 M, 115 ml). Extraer la mezcla de reacción con diclorometano (115 ml), filtrar la capa orgánica, lavar con agua (100 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar. Recristalizar el residuo resultante en tolueno para producir un sólido blanco (4,84 g). LC/MS (APCI), m/e 403 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 2 min. 32 seg. Condición I.

15c: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(6-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico



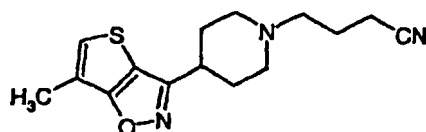
Añadir carbonato de cesio (3,72 mmol, 1,21 g, 1,50 equivalentes) y yoduro de cobre (0,25 mmol, 47 mg, 0,10 equivalentes) a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico (2,48 mmol, 1,00 g, 1,00 equivalentes) en 2-metoxietanol (25 ml). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche y filtrar para retirar el material inorgánico. Concentrar el filtrado y repartir el aceite resultante entre acetato de etilo (75 ml) y agua (25 ml). Extraer la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 75 ml) y lavar las capas orgánicas combinadas con cloruro sódico saturado (acuoso, 25 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con n-heptano:acetato de etilo (4:1) para producir un sólido blanco (588 mg). MS (CI, metano) m/e 323 (MH<sup>+</sup>), LC/MS (ESI), m/e 345 (MNa<sup>+</sup>), tiempo de retención 2,05 minutos. Condición II.

15d: Preparación de hidrocloreto de 6-metil-3-piperidin-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol



Agitar una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(6-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (8,84 mmol, 2,85 g, 1,00 equivalentes) en ácido clorhídrico (48,75 ml, solución 1 M en éter dietílico) y metanol (2,00 ml) a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Filtrar la suspensión, recoger el sólido blanco y secar para producir el producto deseado (659 mg). Dejar envejecer las aguas madre durante una noche, filtrar, recoger el sólido blanco y secar para producir más cantidad del producto deseado (1,252 g). LC/MS (ESI), m/e 223 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 1,14 minutos. Condición II.

15e: Preparación de 4-[4-(6-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-butironitrilo

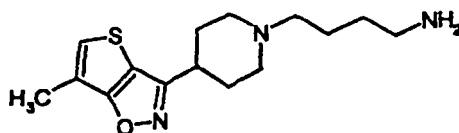


Añadir carbonato potásico (17,72 mmol, 2,45 g, 2,40 equivalentes), yoduro potásico (0,73 mmol, 123 mg, 0,10 equivalentes) y 4-bromobutironitrilo (8,86 mmol, 0,88 ml, 1,20 equivalentes) a una solución agitada de hidrocloreto de 6-metil-3-piperidin-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol (7,38 mmol, 1,91 g, 1,00 equivalentes) en acetonitrilo (10,84 ml) y agua

## ES 2 275 853 T3

(3,60 ml). Agitar la mezcla resultante a la temperatura de reflujo durante una noche. Enfriar a temperatura ambiente, filtrar la mezcla de reacción, lavar el material sólido recogido con diclorometano y evaporar el filtrado. Recoger el residuo en diclorometano (45 ml), lavar con hidróxido sódico (acuoso, 18 ml, 2 M), agua (18 ml) e hidróxido sódico saturado (acuoso, 18 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna usando un gradiente y eluyendo con una mezcla de n-heptano:acetato de etilo (0,5:9,5) a acetato de etilo (100%) para producir el producto deseado en forma de un aceite pardo (663 mg). LC/MS (ESI), m/e 290 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 1,19 minutos. Condición II.

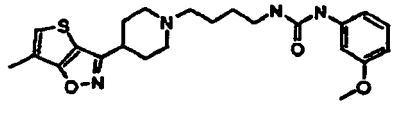
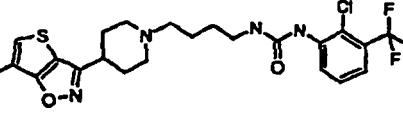
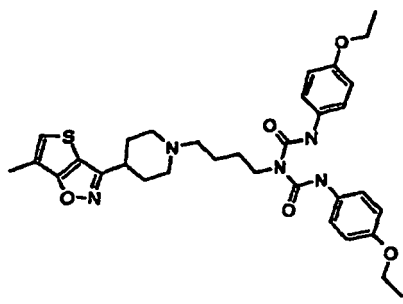
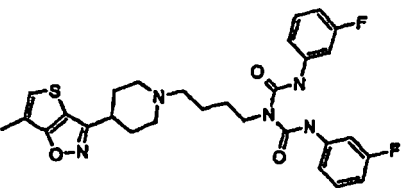
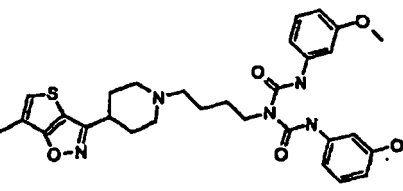
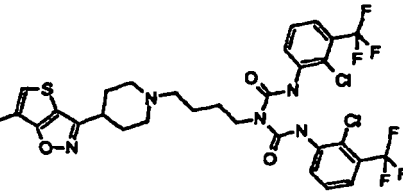
15f: Preparación de 4-[4-(6-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-butilamina



En condiciones inertes, añadir hidruro de litio y aluminio (3,42 mmol, 3,42 ml, 1,50 equivalentes, solución 1,0 M en tetrahidrofurano) a una solución agitada de 4-[4-(6-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-butironitrilo (2,28 mmol, 660 mg, 1,00 equivalentes) en tetrahidrofurano (seco, 12,86 ml). Agitar la solución resultante a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Inactivar la mezcla de reacción mediante la adición de agua (0,16 ml), después hidróxido sódico (acuoso, 0,16 ml, solución 2 M) y después agua (0,5 ml). Diluir la suspensión resultante con diclorometano (16 ml) y agita vigorosamente durante 30 minutos. Filtrar la mezcla resultante a través de un lecho de celite®, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar para producir el producto deseado (457 mg) en forma de un aceite pardo. LC/MS (ESI), m/e 294 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 0,56 minutos. Condición II.

Las siguientes 1-[4-[4-(6-Metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-butil]-3-(sustituido)fenil-ureas y bis-ureas se prepararon usando 4-[4-(6-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-butilamina (15f) y realizando los procedimientos que se encuentran en la siguiente tabla:

Número de Compuesto	Producto	LC/MS (ESI) Condición II
15-1		m/e 457 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1,40 minutos
15-2		m/e 427 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1,40 minutos
15-3		m/e 431 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1,38 minutos
15-4		m/e 431 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1,39 minutos

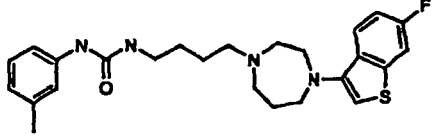
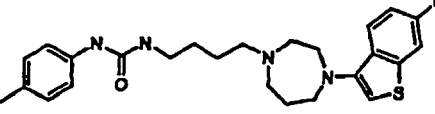
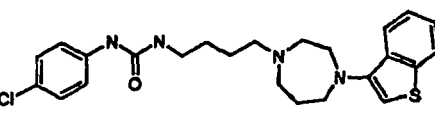
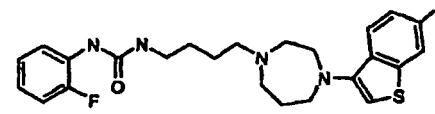
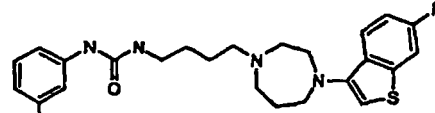
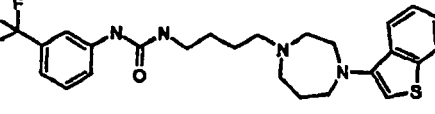
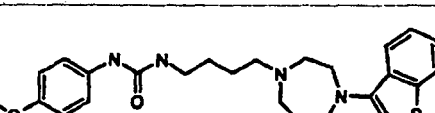
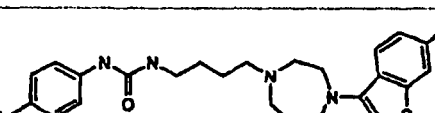
Número de Compuesto	Producto	LC/MS (ESI) Condición II
15-5		m/e 443 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1,38 minutos
15-6		m/e 515 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1,52 minutos
15-7		m/e 620 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1,65 minutos
15-8		m/e 567 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1,62 minutos
15-9		m/e 592 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1,59 minutos
15-10		m/e 736 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1,80 minutos

Añadir una solución de 4-[4-(6-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-butilamina (0,26 mmol, 75 mg, 1,00 equivalentes) en diclorometano (1,00 ml) al isocianato deseado (0,50 mmol, 1,95 equivalentes). Agitar cada mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente, evaporar y purificar las mezclas de reacción por cromatografía ultrarrápida en columna (ISCO Combi Flash) usando un gradiente y eluyendo con acetato de etilo (100%) a una mezcla de etanol en acetato de etilo (1,5:8,5). Concentrar para dar cada producto deseado

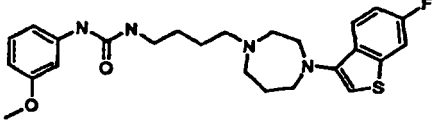
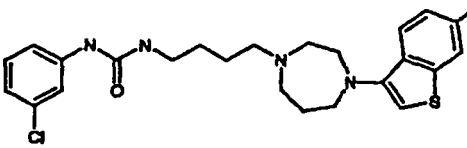
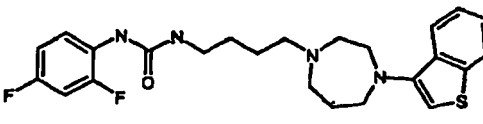
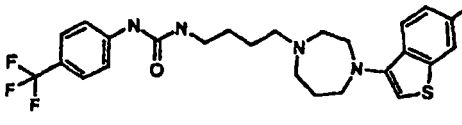
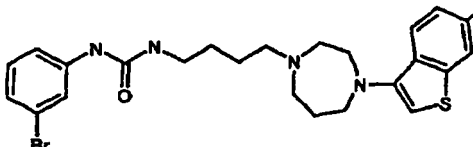
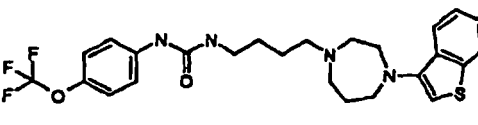
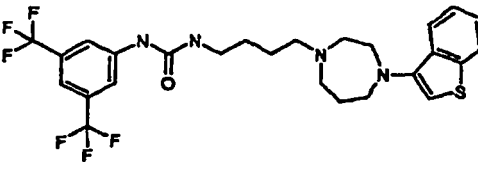
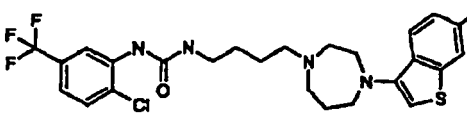
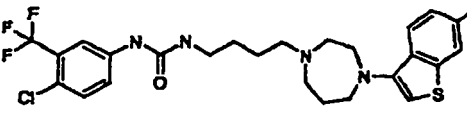
ES 2 275 853 T3

Ejemplo 16

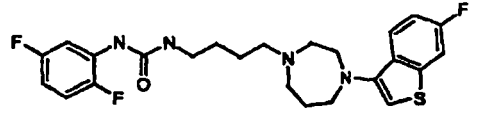
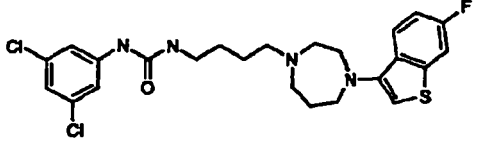
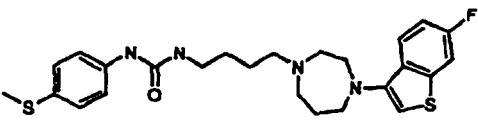
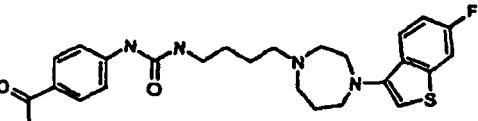
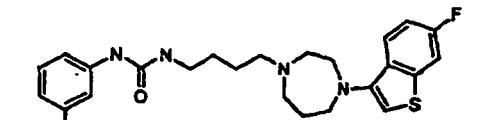
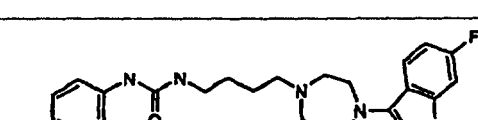
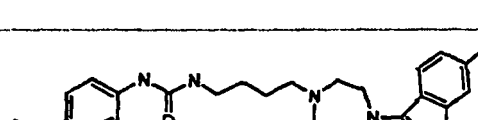
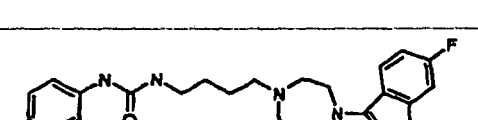
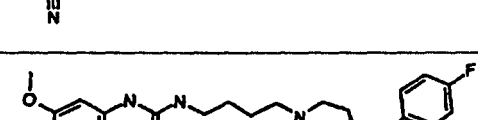
Preparación de 1-{4-[4-(6-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-butil}-3-(sustituido)fenil-ureas

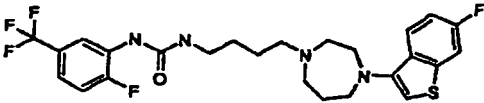
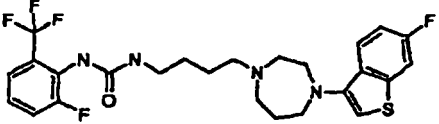
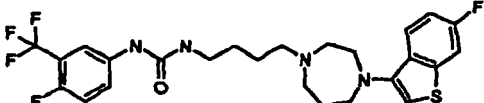
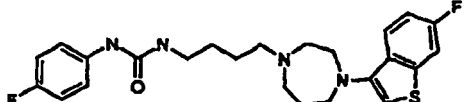
Número de Compuesto	Producto	LC/MS (APCI) Condición III
16-1		m/e 455 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 44 seg.
16-2		m/e 455 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 45 seg.
16-3		m/e 475 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min.46 seg.
16-4		m/e 459 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 42 seg.
16-5		m/e 459 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 43 seg.
16-6		m/e 509 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 47 seg.
16-7		m/e 471 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 41 seg.
16-8		m/e 519 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 47 seg.

ES 2 275 853 T3

Número de Compuesto	Producto	LC/MS (APCI) Condición III
		seg.
16-9		m/e 471 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 42 seg.
16-10		m/e 475 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 46 seg.
16-11		m/e 477 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 43 seg.
16-12		m/e 509 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 48 seg.
16-13		m/e 519 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 47 seg.
16-14		m/e 525 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 49 seg.
16-15		m/e 577 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 55 seg.
16-16		m/e 543 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 51 seg.
16-17		m/e 543 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 51 seg.

## ES 2 275 853 T3

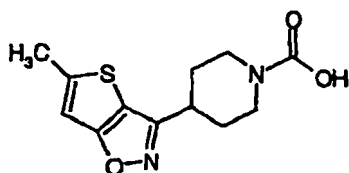
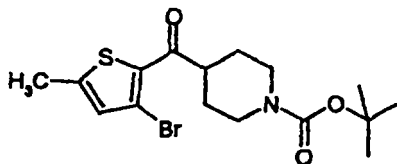
Número de Compuesto	Producto	LC/MS (APCI) Condición III
		seg.
16-18		m/e 477 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 46 seg.
16-19		m/e 509 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 51 seg.
16-20		m/e 487 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 46 seg.
16-21		m/e 483 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 39 seg.
16-22		m/e 483 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 40 seg.
16-23		m/e 483 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 50 seg.
16-24		m/e 485 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 44 seg.
16-25		m/e 466 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 43 seg.
16-26.		m/e 531 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 39 seg.

Número de Compuesto	Producto	LC/MS (APCI) Condición III
16-27		m/e 527 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 49 seg.
16-28		m/e 527 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención, 1 min. 43 seg.
16-29		m/e 527 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 50 seg.
16-30		m/e 459 (MH <sup>+</sup> ), tiempo de retención 1 min. 42 seg.

Los compuestos anteriores se prepararon de manera análoga al Ejemplo 15. Evaporar las fracciones puras de una purificación realizada por cromatografía ultrarrápida en columna (ISCO Combi Flash) para producir cada compuesto en forma de un aceite. Secar cada aceite en la bomba de vacío para dar los compuestos finales deseados.

## Ejemplo 17

## Ácido 4-(5-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico

17a: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidina-1-carboxílico

Se prepara esencialmente como en el Ejemplo 15a con la excepción de que se usa 2-bromo-5-metil-tiofeno como material de partida. Además, se usan 1,20 equivalentes de diisopropilamida de litio y 1,24 equivalentes de éster *tert*-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoyl)-piperidina-1-carboxílico para la reacción. Por consiguiente, el tiempo de agitación de la mezcla de reacción puede variar. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en columna usa un gradiente con una mezcla de acetato de etilo:n-heptano (1:9) a acetato de etilo:n-heptano (2:8) para producir un aceite amarillo. LC/MS (ESI), m/e 332 (M-56) y 388 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 2,15 minutos. Condición II.

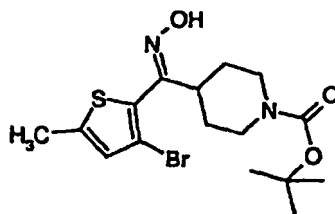


## ES 2 275 853 T3

17b: Preparación de éster *terc-butílico* del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico

5

10



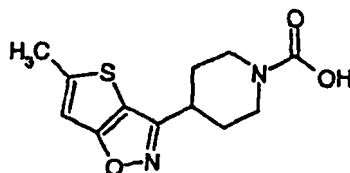
15

Se prepara esencialmente como el Ejemplo 15b con la excepción de que se usa éster *terc-butílico* del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidina-1-carboxílico como material de partida y la mezcla de reacción se agita a 70°C durante 6 horas. LC/MS (ESI), m/e 347 (M-56) y 403 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 2,03 minutos. Condición II.

20

17c: Preparación de ácido 4-(5-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico

25



30

Se prepara esencialmente como el Ejemplo 15c con la excepción de que se usa éster *terc-butílico* del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico como material de partida. Las otras dos diferencias son: 1) se usan 0,05 equivalentes de yoduro de cobre, y 2) no se realiza repartición entre acetato de etilo y agua por lo que se requiere extracción posterior con acetato de etilo. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en columna usa una mezcla de acetato de etilo:n-heptano (1:4) para producir un sólido blanco. LC/MS (ESI), m/e 345 (MNa<sup>+</sup>), tiempo de retención 2,12 minutos. Condición II.

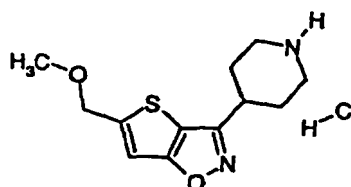
35

Ejemplo 18

40

*Hidrocloreto de 5-metoximetil-3-piperidin-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol*

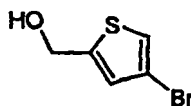
45



50

18a: Preparación de (4-bromo-tiofen-2-il)-metanol

55

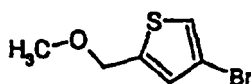


60

En condiciones inertes, añadir gota a gota borohidruro sódico (13,82 mmol, 0,523 g, 2,08 equivalentes) en etanol absoluto (16 ml) durante un periodo de 15 minutos a una mezcla agitada de 4-bromotiofeno-2-carboxaldehído (26,58 mmol, 5,08 g, 1,00 equivalentes) en etanol absoluto frío (0°C) (32 ml). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2,5 horas y añadir gota a gota ácido acético glacial hasta que cese la efervescencia. Evaporar la solución resultante, recoger el residuo en éter dietílico (75 ml), lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml) y secar sobre sulfato de magnesio. Filtrar y evaporar para producir el producto en forma de un aceite incoloro (5,13 g).

65

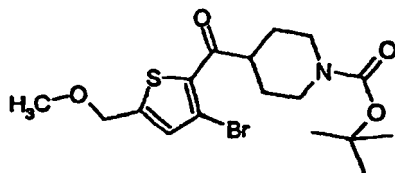
18b: Preparación de 4-bromo-2-metoximetil-tiofeno



## ES 2 275 853 T3

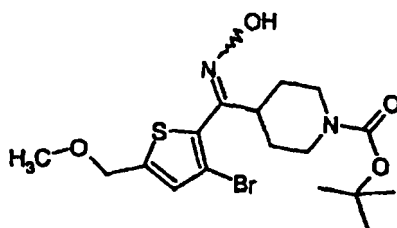
Añadir hidruro sódico (737 mg, 29,23 mmol, 1,10 equivalentes, 95%) a una solución que contiene yoduro de metilo (1,65 ml, 26,57 mmol, 1,00 equivalentes) y (4-bromo-tiofen-2-il)-metanol (5,13 g, 26,57 mmol, 1,00 equivalentes) en tetrahidrofurano (seco, 25 ml). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche y evaporar. Repartir el residuo entre agua (100 ml) y diclorometano (100 ml). Extraer la capa acuosa con diclorometano (100 ml), combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar para producir el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

18c: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metoximetil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidina-1-carboxílico



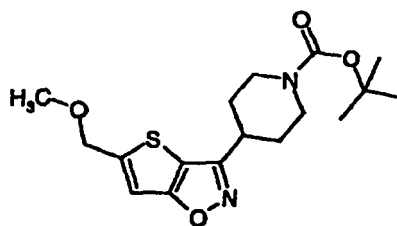
Añadir diisopropilamida de litio (13,20 ml, 26,37 mmol, 1,05 equivalentes) a una solución agitada y enfriada (-78°C) de 4-bromo-2-metoximetil-tiofeno (5,20 g, 25,11 mmol, 1,00 equivalentes) en tetrahidrofurano (seco, 24,30 ml). Agitar a -78°C durante 1 hora y añadir gota a gota una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxílico (6,84 g, 25,11 mmol, 1,00 equivalentes) en tetrahidrofurano (seco, 16,40 ml). Agitar la solución resultante a -78°C durante 3 horas. Inactivar la mezcla de reacción con cloruro sódico saturado (acuoso, 50 ml). Dejar calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y extraer con una mezcla de acetato de etilo:éter dietílico (1:1,3 x 35 ml). Combinar los extractos, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con una mezcla de n-heptano:acetato de etilo (4:1) para producir el producto deseado en forma de un aceite amarillo (9,47 g). LC/MS (ESI), m/e 362 (M-56) y 418 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 2,08 minutos. Condición II.

18d: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metoximetil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico



Añadir clorhidrato de hidroxilamina (2,29 g, 45,27 mmol, 2,00 equivalentes) a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metoximetil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidina-1-carboxílico (9,47 g, 22,64 mmol, 1,00 equivalentes) en piridina (42,40 ml). Agitar la solución resultante a temperatura ambiente durante una noche y después a 70°C durante 4 horas. Enfriar ligeramente la mezcla de reacción, añadir ácido clorhídrico (3 N, 100 ml) y extraer la mezcla resultante con diclorometano (100 ml). Lavar el extracto con agua (100 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar para producir el producto deseado en forma de un aceite amarillo (9,48 g).

18e: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(5-metoximetil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico



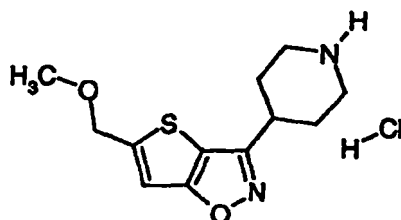
Añadir carbonato de cesio (1,13 g, 3,46 mmol, 1,50 equivalentes) y yoduro de cobre (44 mg, 0,23 mmol, 0,10 equivalentes) a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metoximetil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico (1,00 g, 2,31 mmol, 1,00 equivalentes) en 2-metoxietanol (23,30 ml). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche o hasta 3 días y filtrar a través de celite. Evaporar el filtrado, repartir el residuo entre acetato de etilo (70 ml) y agua (23 ml) y separar. Extraer la capa acuosa con acetato de

etilo (3 x 70 ml), combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con una mezcla de hexano:acetato de etilo (4:1) para producir el producto deseado en forma de un aceite amarillo. LC/MS (ESI), m/e 375 (MNa<sup>+</sup>), tiempo de retención 1,98 minutos. Condición II.

5

18f: Preparación de hidrocloreto de 5-metoximetil-3-piperidin-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol

10



15

Agitar una solución de éster terc-butilico del ácido 4-(5-metoximetil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (2,21 g, 6,68 mmol, 1,00 equivalentes) y ácido clorhídrico (1,0 M en éter dietílico, 35 ml) durante una noche para formar una suspensión. Añadir más ácido clorhídrico (1,0 M en éter dietílico, 10 ml). Agitar la suspensión durante una noche, filtrar y lavar el sólido con éter. Recoger el sólido y secar para producir el producto deseado en forma de un sólido azul oscuro. LC/MS (ESI), m/e 253 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 1,17 minutos. Condición II.

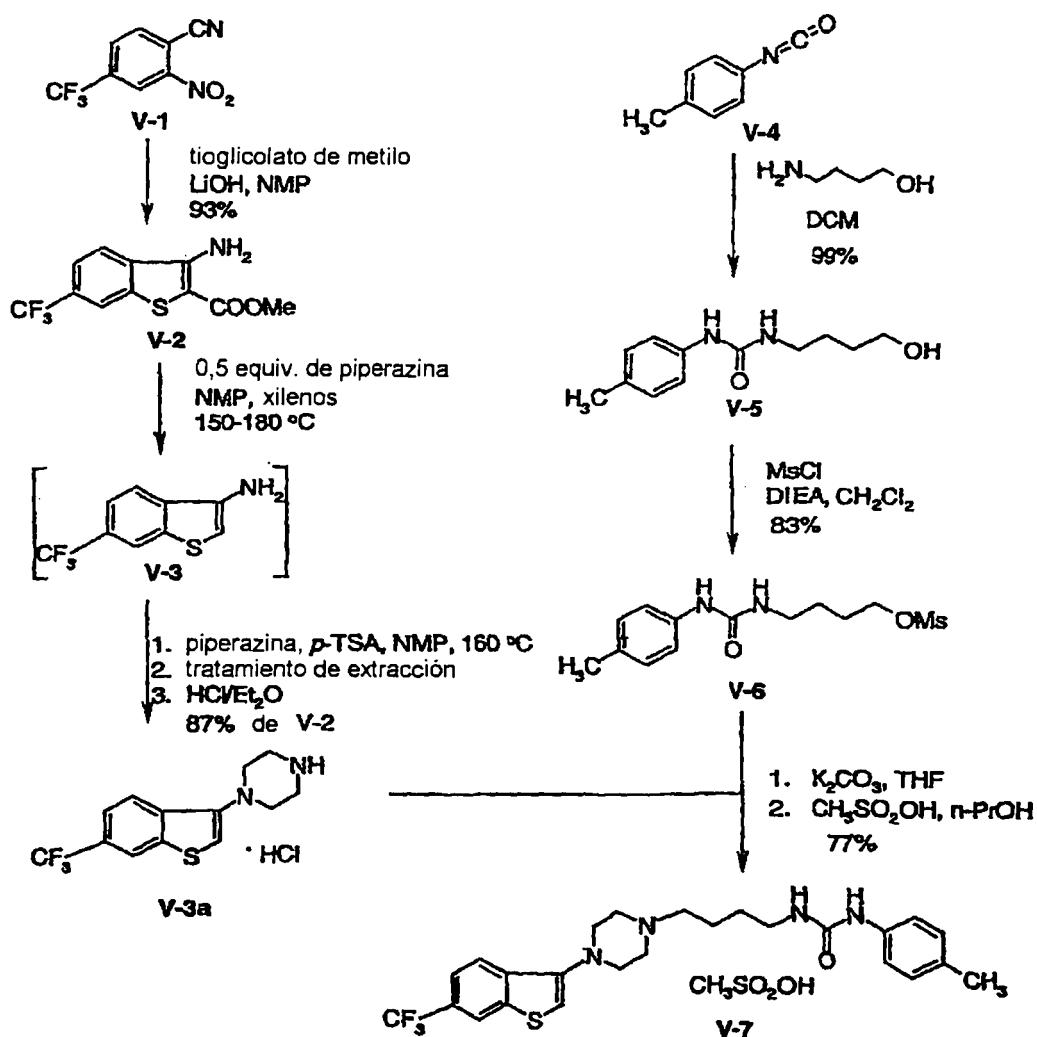
20

Ejemplo 19

25

Esquema V

30



65

## ES 2 275 853 T3

*General:* La cromatografía de gases/espectroscopía de masas se realizó usando un sistema HP Model 5972 con las siguientes condiciones: columna de 0,25 mm x 30 m, HP 5MS, silicona Ph Me al 5% reticulada, densidad de la película 0,25  $\mu$ ; inyector a 250°C; detector a 280°C; 50°C durante 1 min, aumentando a 20°C/min hasta 300°C, 300°C durante 5 min a 10 min.

5

### 2-Carbometoxi-3-amino-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno (V-2)

Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 22 l equipado con un agitador mecánico, un burbujeador de nitrógeno y una sonda termopar, se cargó con 1,20 kg (5,55 mol) de 2-nitro-4-trifluorometilbenzonitrilo, 496 ml (589,3 g, 5,55 mol) de tioglicolato de metilo y 4,3 l de NMP. La solución amarilla resultante se enfrió (baño a -10°C) a 1°C y se añadió una solución preparada a partir de 466,0 g (11,11 mol, 2,0 equiv.) de hidróxido de litio monohidrato en 3,36 l de agua durante un periodo de 2 h mientras se mantenía una temperatura de 2-16°C. La suspensión castaña-naranja se agitó a 0-8°C durante 45 min y después se diluyó con 8,0 l de agua ( $T_{\text{exo}}$  -> 21°C). Después de agitar durante 30 min y enfriar a 14°C, el producto se recogió por filtración, aclarando con 15 l de agua y después se secó al aire a temperatura ambiente para dar 1,43 kg (rendimiento de 93,5%) de 2-carbometoxi-3-amino-6-trifluorometilbenzo-[b]tiofeno, en forma de un sólido amarillo claro.

15

### Hidrocloruro de 3-piperazinil-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno (V-3a)

Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 22 l equipado con un agitador mecánico, un burbujeador de nitrógeno y una sonda termopar, se cargó con 1,42 kg (5,17 mol) de 2-carbometoxi-3-amino-6-trifluorometilbenzo-[b]tiofeno (V-2), 245,0 g (2,84 mol, 0,55 equiv.) de piperazina, 5,0 l de NMP y 720 ml de xileno. La solución se calentó y se mantuvo a 165 -176°C durante 4,5 h, momento en el que la reacción se completó en aprox. 97% según se determinó mediante ensayo por hplc. A la solución parda se le añadieron un total de 2,00 kg (23,22 mol, 4,5 equiv.) de piperazina ( $T$  -> 120°C) y 1,97 kg (10,36 mol, 2,0 equiv.) de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (exotermia observada, 120 > 140°C). Se conectó un purgador Dean-Stark al condensador y la reacción se calentó para recoger un azeótropo. Se retiró un total de 350 ml de un destilado acuoso, dejando que la temperatura del recipiente aumentara de 140 a 158°C. El purgador Dean-Stark se desconectó. El progreso de la reacción se controló mediante ensayos por GC/MS. Después de 12 h a aprox. 158-162°C (conversión de >99% por ensayo GC/MS), la reacción se enfrió a 40°C y después se interrumpió en un extractor que contenía 6,2 kg de hielo, 15 l de agua y 10,6 l de tolueno. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2 l de tolueno. El extracto orgánico combinado se lavó con 13,7 l de NaOH 0,5 N seguido de 2,5 l de NaCl ac. saturado y después se extrajo con 10 l de HCl 1 N. El extracto acuoso ácido se diluyó con 1,2 kg de hielo y después se basificó a pH 10,7 añadiendo 770 g de NaOH al 50%. La mezcla resultante se extrajo con 11 l de tolueno. El extracto de tolueno se lavó con 2,5 l de NaCl ac. saturado, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se filtró. El filtrado se cargó en un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 22 l (atmósfera de  $\text{N}_2$ , agitación mecánica, sonda TP). Se añadió un total de 4,5 l de HCl etéreo 1 N a 20-27°C hasta que la mezcla fue positiva al papel indicador Congo Red. Después de agitar a temperatura ambiente durante 35 min, la suspensión se filtró y se lavó con 5 l de tolueno. Después de secar al aire, se obtuvieron 1,44 kg (rendimiento de 86,5%) de hidrocloruro de 3-piperazinil-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno (V-3a) en forma de un sólido rosa-beige claro.

30

35

40

### *N*-(4-Hidroxibutil)-*N'*-(4-tolil)urea (V-5)

Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 12 l equipado con un agitador mecánico, un burbujeador de nitrógeno y una sonda termopar, se cargó con 8 l de cloruro de metileno y 367,7 g (4,13 moles, 1,10 equiv.) de 4-amino-1-butanol y la solución resultante se enfrió a 0-5°C. Se añadió una solución de 499,3 g (3,75 moles, 1,00 equiv.) de isocianato de 4-tolilo en 0,5 l de cloruro de metileno durante un periodo de 2,5 h mientras se mantenía una temperatura de 0-12°C. La suspensión blanca se agitó durante 1 h a 0-10°C, después se filtró, se lavó con 3 l de cloruro de metileno y se secó al aire para producir 0,83 kg (99,9%) de *N*-(4-hidroxibutil)-*N'*-(4-tolil)urea (V-5) en forma de un sólido blanco.

45

### *N*-(4-Butilmesilato)-*N'*-(4-tolil)urea (V-6)

Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 22 l equipado con un agitador mecánico, un burbujeador de nitrógeno y una sonda termopar, se cargó con 2,057 kg (9,25 moles) de *N*-(4-hidroxibutil)-*N'*-(4-tolil)urea (V-5), 13 l de DCM y 2,02 l (1,5 kg, 11,57 mol, 1,25 equiv.) de diisopropiletilamina. La suspensión blanca se enfrió a 6°C y se añadió una solución de 1,22 kg (10,64 mol, 1,15 equiv.) de cloruro de metanosulfonilo en 0,25 l de DCM durante un periodo de aprox. 2 h mientras se mantenía una temperatura del recipiente de 5-12°C. Después de agitar durante 10 min a 5 -10°C (conversión de 100% mediante ensayo por hplc) la solución amarilla clara se inactivó en un extractor que contenía 9 l de HCl 1 N. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con 9 l de HCl 1 N, se lavó con 9 l de  $\text{NaHCO}_3$  ac. al 5%, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y después se concentró parcialmente (30°C, 150 mbar) hasta una masa de 6,41 kg. Después de agitar en un baño de hielo durante 30 min, la suspensión resultante se filtró, se lavó con 2 l de DCM frío y se secó al aire para dar 2,32 kg (83,4%) de *N*-(4-butilmesilato)-*N'*-(4-tolil)urea (V-6) en forma de un sólido blanco.

55

60

### 1-*p*-Tolil-3-[4-[4-(6-trifluorometilbenzo[b]tieni-3-il)piperazin-1-il]butil]-urea (V-7, base libre)

Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 22 l equipado con un agitador mecánico, un burbujeador de nitrógeno y una sonda termopar se cargó con 1,42 kg (4,40 mol) de V-3a, 1,757 kg (5,85 mol, 1,33 equiv.) de *N*-(4-butilmesilato)-*N'*-(4-tolil)urea (V-6), 4,26 l de THF, 1,23 l de agua y 1,52 kg (11,00 mol, 2,50 equiv.) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Usando un controlador de temperatura, la mezcla bifásica se calentó a 48-51°C durante 22 h. La suspensión pegajosa

65

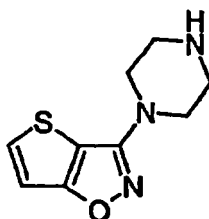
## ES 2 275 853 T3

resultante se cargó en un reactor de acero vidriado de 75,71 l (20 galones) junto con aclarados de 9,8 l de THF y 1,05 l de agua y se calentó a reflujo (65°C). A la mezcla bifásica se le añadió una cantidad total de 13,1 l de agua durante un periodo de aprox. 10 min, tiempo durante el cual la temperatura disminuyó a aprox. 60°C. Después, la extracción se enfrió lentamente (se produjo la cristalización a 43°C) a 0-5°C y se dejó envejecer a esta temperatura durante 30 min, después se filtró, se aclaró en suspensión en varias porciones usando una mezcla fría de 5 l de THF/0,42 l de agua y se realizó un aclarado con 3 x 12 l de agua. Después de secar al aire, se obtuvieron 1,72 kg (79,7%) de 1-*p*-tolil-3-[4-[4-(6-trifluorometilbenzo[*b*]tieni-3-il)piperazin-1-il]butil]-urea (V-7, base libre) en forma de un sólido esponjoso blanco.

### 10 *Metanosulfonato de 1-p-tolil-3-[4-[4-(6-trifluorometilbenzo[*b*]tieni-3-il)piperazin-1-il]butil]-urea (V-7)*

Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 22 l equipado con un agitador mecánico, un burbujeador de nitrógeno y una sonda termopar, se cargó con 4,045 kg (8,245 mol) de V-7 (base libre) y 1 l de *n*-propanol. Se añadió en una porción una solución de 792,4 g (8,245, 1,00 equiv.) de ácido metanosulfónico en 1 l de *n*-propanol. Se observó una exotermia (T -> 39°C) y la mezcla se hizo casi homogénea al final de la adición. La mezcla se calentó a 92°C, temperatura a la cual se disolvieron todos los sólidos. La solución se filtró a través de una frita gruesa para retirar una pequeña cantidad de materia extraña. El filtrado rojo-pardo transparente se cargó en un reactor de acero vidriado de 75,71 l (20 galones) junto con un aclarado de 3,3 l de *n*-PrOH. Después de enfriar lentamente y sembrar a 51°C, comenzó la cristalización a 47°C. Después de otra cristalización y refrigeración a 37°C, la suspensión se hizo muy pegajosa y se diluyó con 12,1 l de *n*-PrOH. Después de enfriar a 0-10°C y de agitar durante 60 min, el producto se recogió por filtración, aclarando con 5 l de *n*-PrOH frío y secando (horno de bandeja, 105-115°C, 100 mm, desagüe de N<sub>2</sub>) para dar 4,67 kg (96,5) de metanosulfonato de 1-*p*-tolil-3-[4-[4-(6-trifluorometilbenzo[*b*]tieni-3-il)piperazin-1-il]butil]urea (V-7)), en forma de un sólido de color blanco a blanquecino.

### 25 Ejemplo 20



## 35 Síntesis de piperazina-tienilisoazol protegido con BOC

### 40 *3-Bromotiofeno-2-carbaldehído oxima*

Se añadió en una porción 3-bromotiofeno-2-carbaldehído (Maybridge) (28,7 g, 0,15 mol) en etanol (50 ml) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (13,8 g, 0,2 mol), hidróxido sódico (8 g, 0,2 mol) en agua (30 ml) y etanol (100 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y se mantuvo a 0°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (600 ml) y los sólidos precipitados se recogieron por filtración para proporcionar 20,5 g (67%) de producto. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 6,9 g más de producto.

### *Cloruro de 3-bromotiofeno-2-hidroximidoílo*

50 A una solución de 3-bromotiofeno-2-carbaldehído oxima (10,8 g, 52,4 mmol) y cloruro de hidrógeno (14,5 ml, 4 M en dioxano) en DMF (100 ml) se le añadió en una porción *oxone* (16,9 g, 1,05 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al final de la reacción, una solución de DMF se vertió en agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 12,68 g de producto que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

### *(4-t-Butoxicarbonilpiperazinil)-3-bromo-2-tienil metanona oxima*

55 Se añadió gota a gota cloruro de 3-bromotiofeno-2-hidroximidoílo (16,4 g, 68 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 70 ml) a una solución de N-(*t*-butoxicarbonil)piperazina (14 g, 1,1 equiv.) y DABCO (9,5 g, 1,25 equiv.) en DMF (100 ml) a 0°C durante 25 minutos. La mezcla se agitó durante 3,5 h. Al final, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El producto bruto (30,5 g) se purificó por cromatografía sobre un cartucho Biotage (400 g de gel de sílice), eluyendo con metanol en diclorometano (0-5% de MeOH). El producto obtenido de esta manera pesaba 24,6 g (85%).

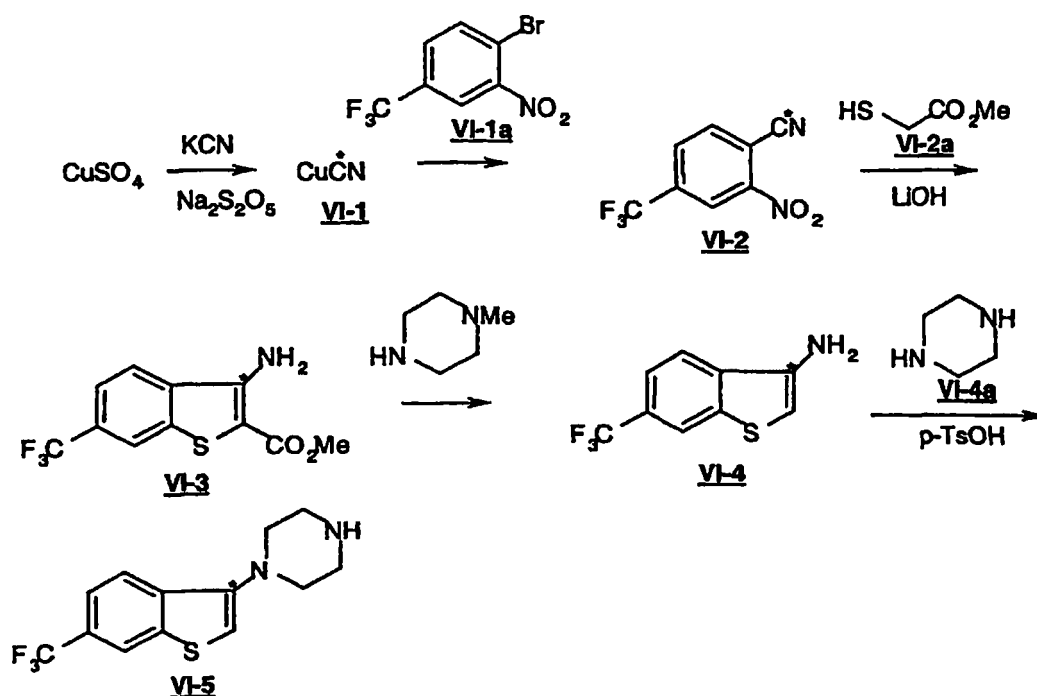
*(t-BOC-piperazina)-3-tienilbencisoxazol*

Una mezcla de (4-t-butoxicarbonilpiperazinil)-3-bromo-2-tienil metanona oxima (10,3 g, 26,4 mmol), carbonato de cesio (10,7 g, 32,7 mmol) y yoduro de cobre (500 mg) en metoxietanol (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La solución acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La solución orgánica (cantidad total 600 ml) se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró para dar un aceite (~10 g). Este material se purificó por cromatografía usando un cartucho Biotage (120 g de gel de sílice, eluyendo con Metanol al 0-8% en diclorometano). El producto se obtuvo de esta manera en forma de un aceite claro (5,1 g, 62%).

## Ejemplo 21

El siguiente esquema ejemplifica la síntesis de un intermedio C14 radiomarcado útil para la preparación de ciertos compuestos incluidos en el alcance de la presente invención.

Esquema VI



General: Se realizó cromatografía analítica de capa fina (TLC) sobre placas de TLC E. Merck con gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (0,25 mm). Las placas de TLC usadas en el análisis de muestras radiactivas se exploraron en un BIOSCAN system 2000 Imaging Scanner usando gas P-10 (10% de metano, 90% de argón). La identidad de los intermedios se estableció por comigración en radio-TLC y/o radio-HPLC con las muestras patrón de análogos no marcados. Se realizó cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice con un tamaño de partículas de 40-63  $\mu\text{m}$ . La actividad específica se determinó en un Analizador de Centelleo de Líquidos Packard Minaxi Tri-Carb (Modelo 1600 TR) usando Bio-Safe II como cóctel de centelleo.

La purificación de los compuestos VI-2, VI-3, VI-4, VI-5, y VI-6 se controló por HPLC (condiciones:A) que se realizó en un controlador Waters 600, Detector de Cadena de Fotodiodos Waters 996, Administrador de Cromatografía Millennium y Sistema de Control de Flujo Radiactivo Beta-Ram, Modelo 2 (IN/US Systems Inc.). La determinación final de la pureza de VI-7 por HPLC (condiciones:B) se realizó en Bombas Waters Modelo 510, Controlador de Gradiente Waters 680, Automuestreador Waters 715 Ultra Wisp, Detector de Absorbancia Sintonizable Waters 484 y Sistema de Control del Flujo radiactivo Beta-Ram, Modelo 2 (IN/US Systems Inc.).

Condiciones A: YMC Basic 5  $\mu\text{m}$ , C18, 4,6x250 mm, fase móvil A: (v/v) 50/50 acetonitrilo/formiato amónico 0,1 N, fase móvil B: (v/v) 75/25 acetonitrilo/formiato amónico 0,1 N, caudal 1,0 ml/min, detección uv a 254 nm.

## ES 2 275 853 T3

Gradiente:	Tiempo (minutos)	%MP:A	%MP:B
	0	100	0
	15	100	0
5	25	0	100
	30	0	100
	35	100	0

10 Condiciones B: Ultramex 5  $\mu\text{m}$ , C8, 4,6 x 150 mm, fase móvil (v/v/v) 50/50/0,25 - acetonitrilo/tampón fosfato potásico 0,05 M, pH 3,0/trietilamina, caudal 1,0 ml/min, detección uv a 210 nm.

### 15 $[^{14}\text{C}]$ Cianuro de Cobre (I) (VI-1)

15 Una solución de sulfato de cobre (II) pentahidrato (4,16 g, 16:67 mmol) en agua (13,3 ml) se calentó a 70°C y se añadió en un minuto una solución de metabisulfito sódico (1,94 g, 6,28 mmol) en agua (3,3 ml) a 70°C. Inmediatamente, se añadió en un minuto una solución de cianuro potásico  $[^{14}\text{C}]$  (245,5 mg, 200 mCi, 3,77 mmol, S.A. 53,0 mCi/mmol) y cianuro potásico sin marcar (0,84 g, 12,9 mmol) en agua (3,3 ml) a 70°C. Precipitó un sólido blanco de la solución y se eliminó el color azul de la solución. Después de agitar durante 10 min a 70°C, la mezcla se filtró mientras permanecía caliente y el sólido se lavó con agua caliente (15 ml) y etanol (15 ml). El sólido blanco se secó al vacío (0,1 mm de Hg) durante 27 h 45 min para dar VI-1 (1,393 g, 186,6 mCi) con un rendimiento de 93,3%.

### 25 2-Nitro-4-(trifluorometil)- $[7-^{14}\text{C}]$ benzonitrilo (VI-2)

25 A una suspensión de cianuro de cobre (I)  $[^{14}\text{C}]$  (VI-1) (1,393 g, 15,55 mmol, 186,6 mCi) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP, 10 ml) se le añadió 4-bromo-3-nitrobenzotrifluoruro (6,33 g, 23,45 mmol) y la mezcla se calentó a 190-195°C durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y agua (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de celite. Al filtrado se le añadieron más agua (20 ml) y acetato de etilo (25 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (90 ml). El extracto orgánico se lavó con una solución de cloruro de hierro (III) (50 ml) preparada por disolución de cloruro de hierro (III) (7,468 g, 46,04 mmol) en agua (50 ml). El extracto orgánico se lavó de nuevo con agua (30 ml) y cloruro sódico sat. (15 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se retiró al vacío.

35 El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 9/1-7/3) para proporcionar un aceite que se disolvió en hexano (70 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se secó al vacío durante 15 h y 40 min para proporcionar VI-2 (3,01 g, 167,13 mCi, rendimiento de 89,6%) en forma de un sólido amarillo. Radio-TLC (hexano/acetato de etilo, 9/1),  $R_f = 0,21$ ; HPLC (Sistema A), RCP 99,86% (tiempo de ret., 9,2 min).

### 40 $[3-^{14}\text{C}]$ -3-Amino-2-carbometoxi-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno (VI-3)

45 El nitrilo (VI-2) (3,01 g, 13,9 mmol, 167,13 mCi) se disolvió en DMF (14 ml) y se añadió en un minuto tioglicolato de metilo (1,78 g, 15,94 mmol, 95%). La mezcla se enfrió a 0-5°C y se añadió gota a gota una solución de hidróxido de litio (0,689 g, 28,77 mmol) en agua (9,2 ml) durante 12 minutos. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (70 ml) a 0-5°C y la mezcla se agitó durante 15 min a 0-5°C. El sólido se recogió en un filtro, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío (0,1 mm de Hg) durante 40 h y 15 min para proporcionar VI-3 (3,469 g, 151,24 mCi, rendimiento de 90,49%). Radio-TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $R_f = 0,372$ ; HPLC (sistema A), RCP 99,92% (tiempo de ret., 16,722 min).

### 50 $[3-^{14}\text{C}]$ -3-Amino-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno (VI-4)

55 A una solución del benzo[b] tiofeno (VI-3) (3,469 g, 12,6 mmol, 151,2 mCi) en NMP (14 ml) se le añadió 1-metilpiperazina (6,69 g, 66,79 mmol) y la mezcla se calentó a 140-145°C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (140 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (30 ml) y cloruro sódico sat. (10 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 1/1) para producir un sólido de color verdoso que se secó al vacío (0,1 mm de Hg) durante 14 h para proporcionar VI-4 (peso 66 g, 146,95 mCi, rendimiento de 97,16%). Radio-TLC (hexano/acetato de etilo, 1/5),  $R_f = 0,407$ ; HPLC (sistema A), RCP 99,44% (tiempo de ret., 10,552 min).

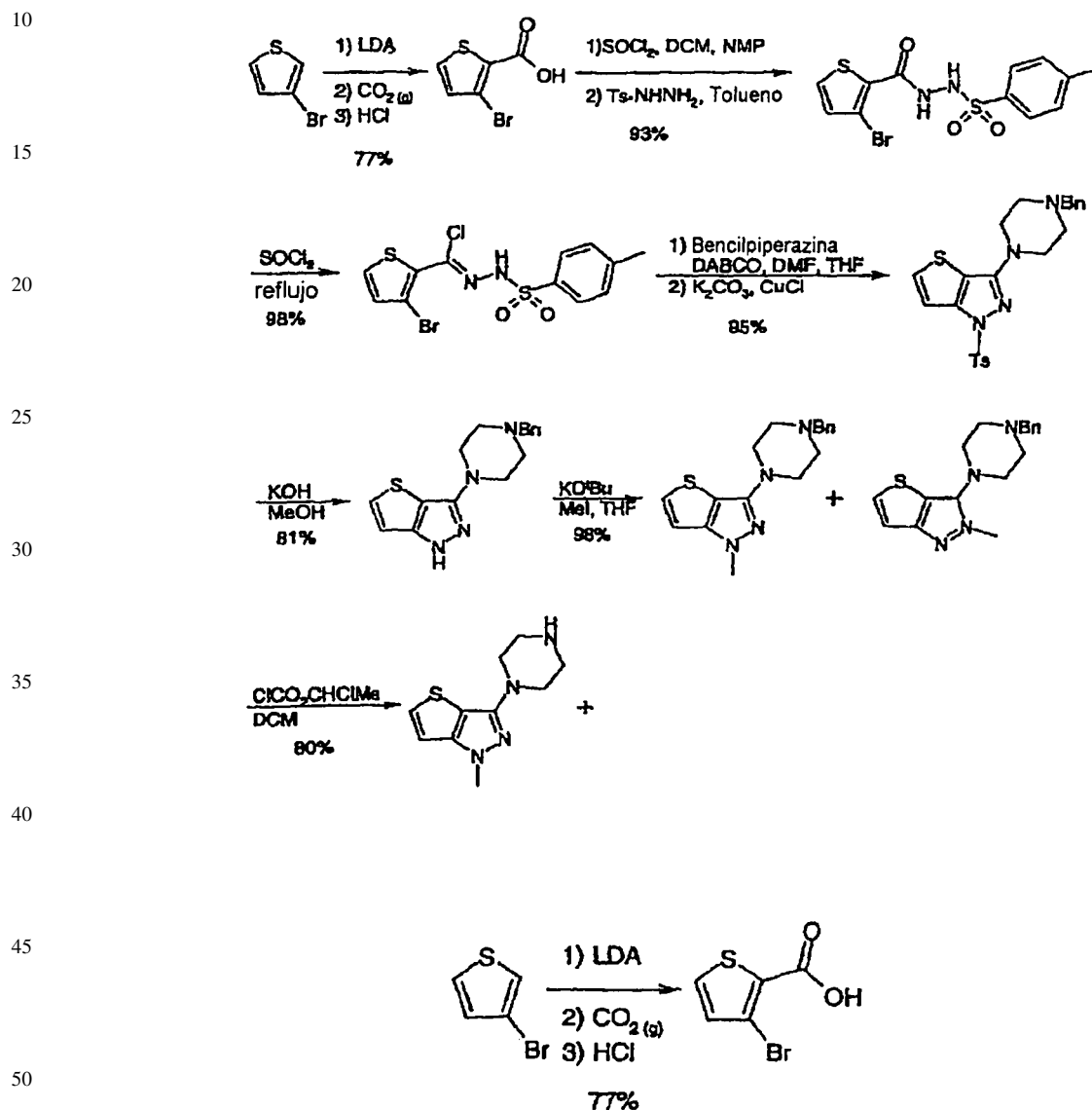
### 60 1-[6-(trifluorometil)benzo[b]tien-3-il- $[3-^{14}\text{C}]$ piperazina (VI-5)

65 A una solución del benzo[b]tiofeno (VI-4) (2,66 g, 12,24 mmol, 146,95 mCi) en NMP (17 ml) se le añadieron piperazina (4,309 g, 50,02 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (4,76 g, 25,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 170°C durante 20 h y 24 min, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una solución de carbonato sódico (4,70 g, 44,3 mmol) en agua (60 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice

## ES 2 275 853 T3

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 9/1/0,2) y el producto se secó al vacío (0,1 mm de Hg) durante 11 h y 50 min. Al producto se le añadió etanol (absoluto, 30 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se secó al vacío (0,1 mm de Hg) durante 24 h y 55 min para proporcionar VI-5 (3,44 g, 144,18 mCi, rendimiento de 98,1%) en forma de un aceite. Radio-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 9/1/0,2), R<sub>f</sub> = 0,46; HPLC (sistema A), RCP 99,88% (tiempo de ret., 5,807 min).

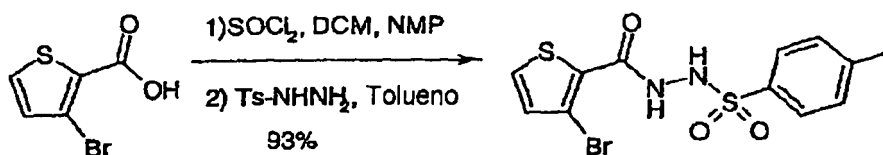
### Ejemplo 22



*Ácido 3-bromo-tiofeno-2-carboxílico.* A una solución de 3-bromotiofeno (600,0 g, 3,68 mol) en THF (3 l) enfriada a -72°C se le añade lentamente LDA (1,93 l, 3,86 mol, 2 N) durante 2 horas. La velocidad de adición del LDA es tal que la temperatura de reacción nunca supera -68°C. Después de que se completara la adición, la solución se agita durante 40 minutos más. Después, se añade éter dietílico (3 l) mediante un embudo de adición de tal forma que la temperatura se mantiene por debajo de -65°C. Después, el embudo de adición se reemplaza por un tubo de dispersión y se burbujea gas CO<sub>2</sub> a través de la solución durante 3 horas. Después, se añade hielo seco (500 g) y la mezcla se agita durante una noche. Después, el matraz de reacción se pone en un baño de hielo y se añade lentamente HCl 6 N para evitar un burbujeo excesivo hasta que el valor del pH de la solución se ajusta a 1-2. Después, la mezcla resultante se extrae con EtOAc. El extracto se lava con salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. El producto se seca al vacío a temperatura ambiente, produciendo 585,15 g (77%) en forma de un sólido blanquecino.

65

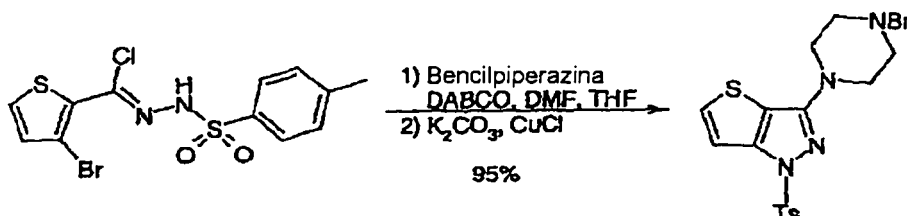




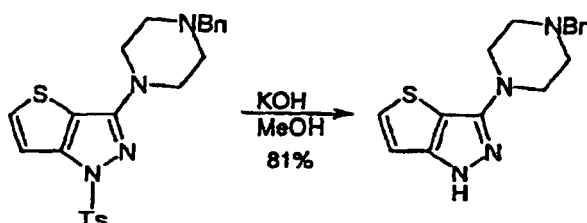
10 *1-(Ácido 3-bromo-tiofeno-2-carboxílico)-2-(4-toluenosulfonyl)-hidrazina.* A una suspensión agitada del ácido (285,53 g, 1,38 mol) en DCM (1,5 l) se le añade una cantidad catalítica de NMP (2 ml). Después, se añade cloruro de tionilo (105,8 ml, 1,45 mol) y la solución se calienta a reflujo hasta que los sólidos se disuelven completamente. La solución se calienta de nuevo a reflujo durante 1 hora, se enfría a temperatura ambiente y se evapora para producir un sólido pardo claro. El material bruto se seca al vacío durante una noche. El sólido pardo se recoge en tolueno (3,5 l) y se añade *p*-toluenosulfonylhidrazina (402,25 g, 2,16 mol). La mezcla se agita a 100°C durante 8 horas y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se enfría con un baño de hielo y los sólidos resultantes se recogen por filtración y se lavan con tolueno. Después, los sólidos se agitan en forma de una suspensión en HCl 1 N durante 1 hora. Los sólidos se recogen por filtración y se lavan con grandes cantidades de agua. Los sólidos se secan al vacío a 40°C y después se recrystalizan en tolueno/alcohol isopropílico, produciendo 484,28 g (93%) del producto deseado.



30 *Cloruro de N-((4-metilfenil)-sulfonyl)-3-bromo-tiofeno-2-carbohidrazonilo.* Se añadió 1-(ácido 3-bromo-tiofeno-2-carboxílico)-2-(4-toluenosulfonyl)-hidrazina (60,80 g, 0,161 mol) a cloruro de tionilo (70,5 ml, 0,966 mol). La mezcla resultante se agitó a 80°C hasta que la mezcla se hizo homogénea. Después, la solución se agitó a 70°C durante 30 minutos y se añadió heptano (300 ml) durante un periodo de 20 minutos. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y después se enfrió de nuevo a 5°C. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con heptano (3 x 100 ml) y se secaron al vacío, produciendo 62,1 g (98%) del producto deseado en forma de un sólido blanquecino.

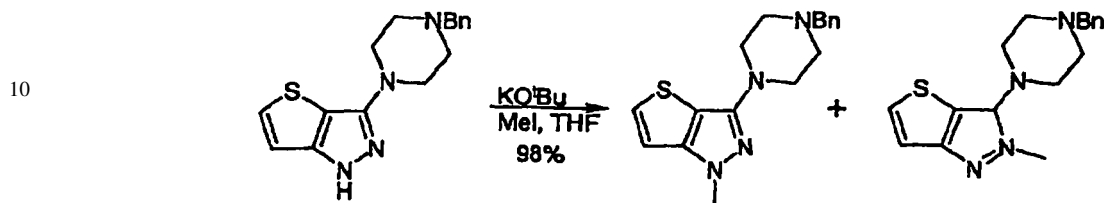


45 *3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-tieno[3,2-c]pirazol.* A una solución agitada de DABCO (14,18 g, 112,18 mol) y bencilpiperazina (35,35 g, 0,200 mol) en DMF (200 ml) enfriada a -30°C se le añadió mediante una cánula una solución de cloruro de N-((4-metilfenil)-sulfonyl)-3-bromo-tiofeno-2-carbohidrazonilo (62,1 g, 0,158 mol) en THF (100 ml). La adición se controló para evitar que la temperatura de la reacción superara -30°C. Después de que se completara la adición, se produjo la precipitación y después la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (65,41 g, 0,473 mol) y CuCl (1,0 g, 0,010 mol). En este momento, la mezcla resultante se calentó a 110°C y el THF se retiró por destilación. Después, la temperatura se aumentó a 140°C y la mezcla se agitó durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se vertió sobre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Después, la capa de EtOAc se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua (500 ml) y después se filtraron a través de celite y se concentraron. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua fría y después con EtOAc/heptano (1:4) y se secaron al vacío, produciendo 66,05 g (95%) del producto deseado en forma de un sólido blanquecino.

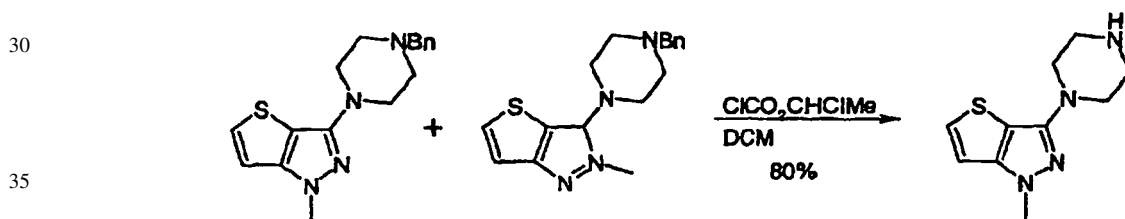


## ES 2 275 853 T3

5 *3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol*. A una mezcla agitada de  $\text{KOH}_{(s)}$  (56,09 g, 2,66 mol) en alcohol metílico (1,33 l) se le añadió 3-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-tieno[3,2-c]pirazol (241 g, 0,532 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,25 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (1 l), se lavó con agua (2 l), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. El residuo se recristalizó en EtOAc/Heptano, produciendo 129 g (81%).

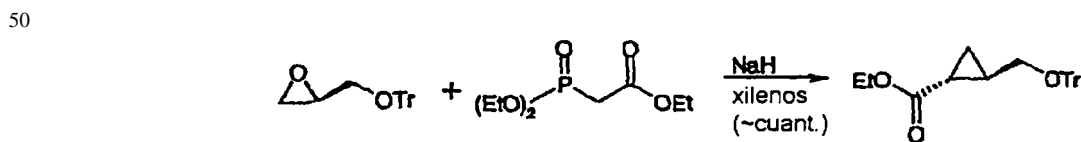


20 *3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol*. A una solución agitada de 3-(4-bencil-piperazin-1-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol (318,0 g, 1,07 mol) en THF (2,5 l) se le añadió gota a gota una mezcla de t-butoxido potásico (134,4 g, 1,2 mol) en THF (1,5 l) durante un periodo de 1 hora mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 25°C. Después de que se completara la adición, la mezcla se enfrió a -30°C y se añadió gota a gota MeI (65,4 ml, 1,05 mol) durante un periodo de 30 minutos. Después, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente  $\text{NaHCO}_3$  saturado (1 l). Después, la solución se evaporó para retirar el THF y la mezcla acuosa resultante se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El extracto de EtOAc se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. El concentrado viscoso se filtró a través de un lecho de gel de sílice con 1:1 de EtOAc/heptano y se evaporó, produciendo un aceite viscoso que después se secó al vacío, momento en el que solidificó y produjo 326,03 g (98%) como una proporción 12:1 de regioisómeros a favor del producto deseado.



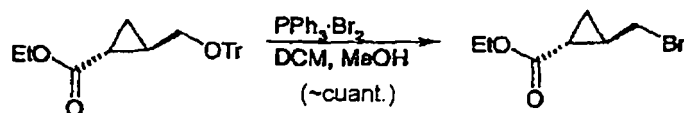
40 *1-Metil-3-piperazin-1-il-1H-tieno[3,2-c]pirazol*. A una solución de una mezcla de 3-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol y el análogo de 2-metilo (189,0 g, 0,60 mol) disuelta en DCM (1,25 l) se le añade cloroformiato de 1-cloroetilo (78,6 ml, 0,72 mol). La solución se calienta a reflujo durante 1 hora, momento en el que la mezcla se enfría y el disolvente se retira por evaporación. El residuo se recoge en metanol (1 l) y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la solución se trata con HCl 1 N en éter (200 ml) y se añade 1 l más de éter para producir la precipitación del producto. El sólido se recoge por filtración y se lava con éter frío. El sólido se recristaliza en metanol (1 l) y la sal HCl se recoge por filtración, se lava con éter y se seca al vacío, produciendo 123,04 g (80%) del producto deseado en forma de una mezcla 80:1 de regioisómeros a favor del regioisómero deseado como puede observarse por RMN.

### Ejemplo 23



60 *Éster etílico del ácido tritoloximetil-(1R, 2R)-ciclopropanocarboxílico*. A una suspensión de hidruro sódico (15,20 g, 380 mmol, dispersión al 60% en aceite) en xilenos (300 ml) se le añadió fosfonoacetato de trietilo (85,07 g, 379 mmol) de manera controlada para evitar un desprendimiento excesivo de gas y para mantener la temperatura interna por debajo de 55°C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 20 minutos, momento en el que se añadió lentamente la solución amarilla mediante una cánula a una solución de (R)-tritol glicidil éter (100,0 g, 316 mmol) en xilenos (300 ml). La solución resultante se calentó a 125°C durante 2 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con la adición de HCl al 10% (320 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron, produciendo 175 g de un producto bruto en forma de un aceite. El material se usó a continuación en estado bruto.

65



5

10 *Éster metílico del ácido 2R-bromometil-ciclopropano-1R-carboxílico.* Una solución de trifenilfosfina (124,7 g, 1,34 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (260 ml) se enfrió a 5°C, momento en el que se añadió una solución de bromo (24,4 ml, 1,34 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65 ml) durante 20 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 12°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, momento en el que se añadió HCl 2 M/Et<sub>2</sub>O (16 ml, 32 mmol) seguido de la adición de

15 *éster etílico del ácido tritiloximetil-(1R,2R)-ciclopropanocarboxílico bruto* (124 g, 0,32 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (600 ml). La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El residuo se diluyó con heptano (200 ml) y se evaporó dos veces para retirar el exceso de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El residuo se dejó en reposo durante 30 minutos, momento en el que la mezcla sólido:impurezas se retiró por filtración. La torta de filtro se lavó con heptano (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron para proporcionar 92,68 g de un líquido amarillo bruto. El líquido bruto se destiló (PE = 80-85°C/1,5 torr) para proporcionar 55,19 g (rendimiento de 84% en las dos etapas) de un líquido incoloro.

20 Ejemplo 24

### 7-Trifluorometilbenzo[b]tienilpiperidina

25

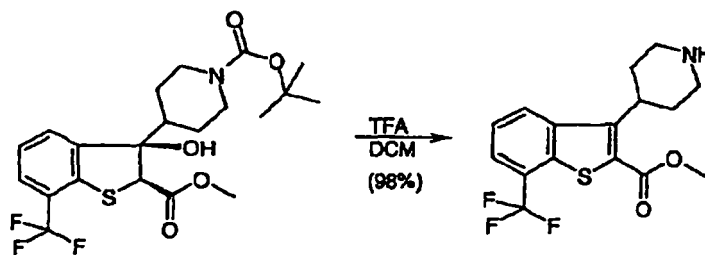


30

35 *Éster terc-butílico del ácido 4-(3-hidroxi-2-metoxicarbonil-7-trifluorometil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico (MDL 832712).* A una solución a temperatura ambiente de éster terc-butílico del ácido 4-(2-fluoro-3-trifluorometil-benzoil)-piperidina-1-carboxílico (9,00 g, 24,0 mmol), tioglicolato de metilo (2,40 ml, 26,8 mmol) y THF anhidro (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en una porción NaH (1,15 g de una dispersión al 60% en aceite, 28,7 mmol). Después de que cesara el desprendimiento de gas, la reacción se agitó a 55°C. Después

40 de 100 min, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (500 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con agua (300 ml) y salmuera (300 ml); se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró para producir un sólido blanco pegajoso. La trituración con acetato de etilo al 20%/heptano produjo 6,20 g (56%) del producto deseado en forma de un polvo blanco.

45

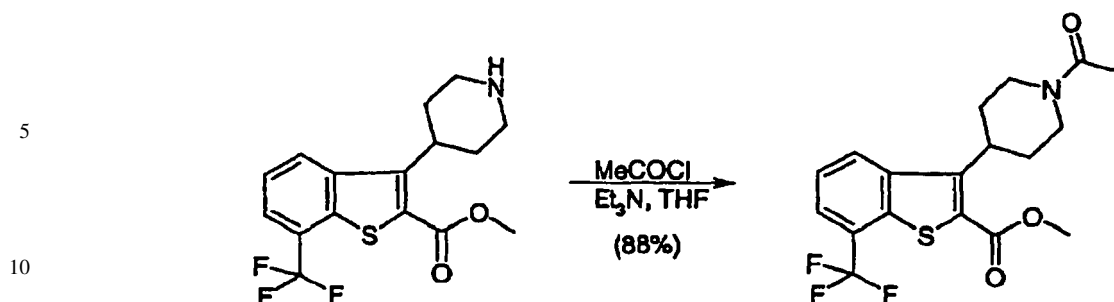


50

55 *Éster metílico del ácido 3-piperidin-4-il-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico.* A una solución a temperatura ambiente de éster terc-butílico del ácido 4-(3-hidroxi-2-metoxicarbonil-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico (6,00 g, 13,0 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió TFA (30 ml), provocando un desprendimiento rápido de gas. Después de 5 min, la reacción se agitó a 40°C durante 5,5 h. Después de enfriar a

60 temperatura ambiente, la reacción se vertió en carbonato potásico acuoso al 20% (400 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró para dar un aceite pegajoso. Después del secado a alto vacío, se obtuvieron 4,37 g (98%) del producto deseado en forma de una espuma blanca.

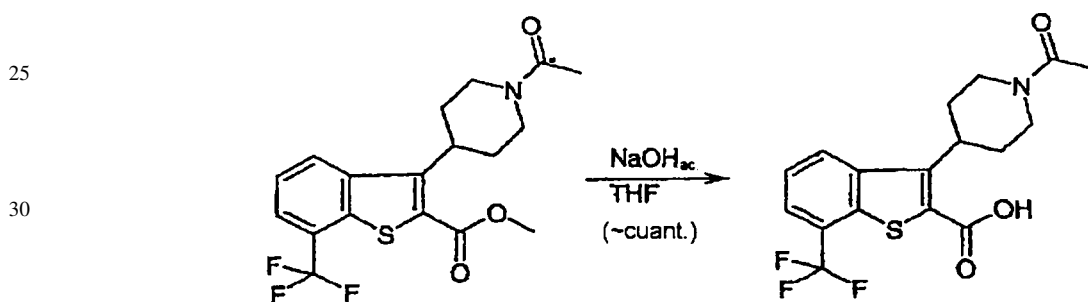
65



15

20

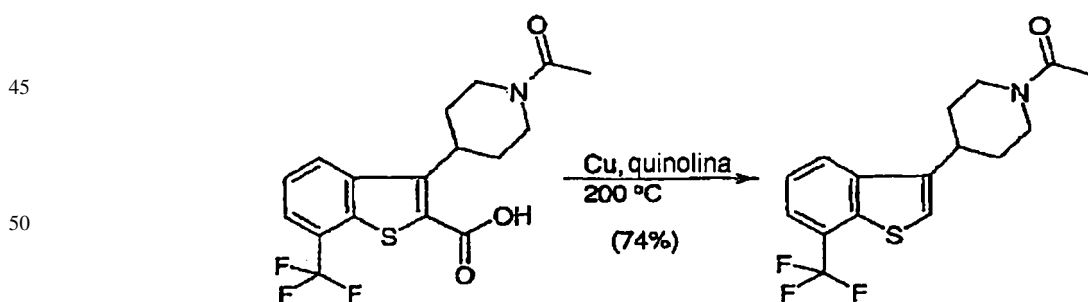
Éster metílico del ácido 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico. A una solución a temperatura ambiente de éster metílico del ácido 3-piperidin-4-il-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (4,37 g, 12,7 mmol), trietilamina (2,70 ml, 19,4 mmol) y THF anhidro (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en una porción cloruro de acetilo (1,10 ml, 15,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó sucesivamente con agua (150 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró. El residuo se cromatografió sobre sílice, eluyendo con metanol al 10%/acetato de etilo, para producir 4,28 g (88%) del producto deseado en forma de un sólido blanco, p.f.: 155,2°C.



35

40

Ácido 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico. A una solución de éster metílico del ácido 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (4,10 g, 10,6 mmol) en THF (25 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso al 0,5 N (23,4 ml, 11,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se acidificó con HCl 1 N (200 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 4,13 g del producto deseado en forma de una espuma blanca.

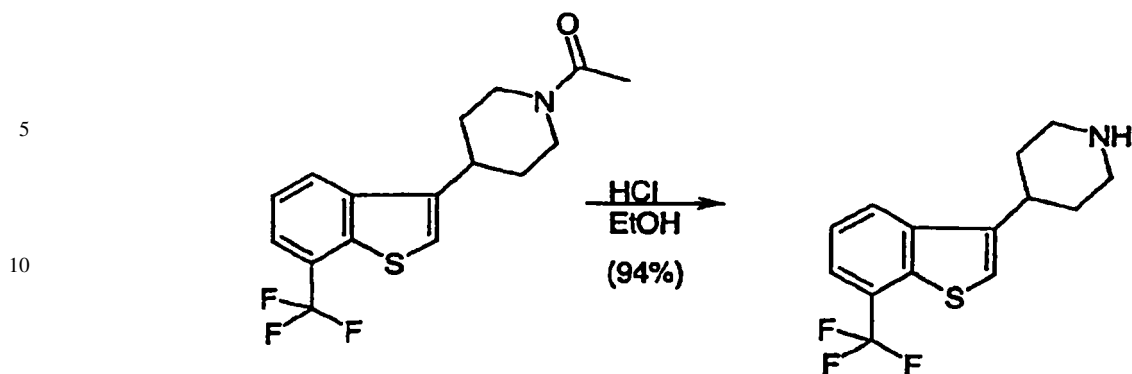


55

60

1-[4-(7-Trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-il]-etanona (MDL 832823). Una mezcla de ácido 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (4,13 g, 11,1 mmol), polvo de Cu (0,706 g, 11,1 mmol) y quinolina (20 ml) se calentó a 200°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min, no se observó desprendimiento de gas y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se lavó sucesivamente con HCl 1 N (2 x 100 ml), carbonato potásico acuoso al 5% (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color ámbar. El aceite se cromatografió sobre sílice, eluyendo con metanol al 10%/acetato de etilo para producir 2,69 g (74%) del producto deseado en forma de un sólido castaño.

65

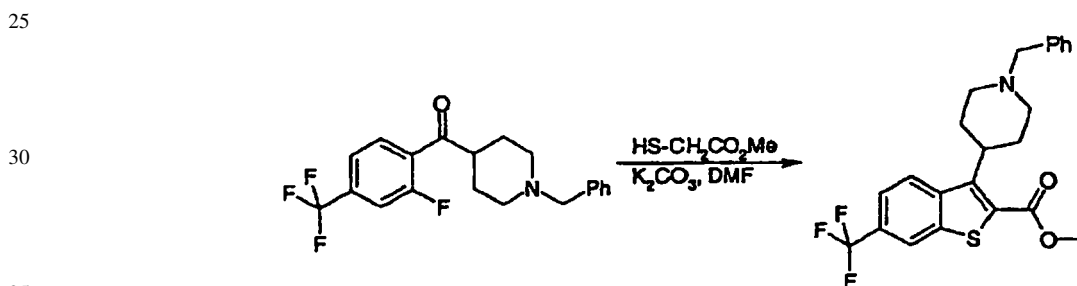


15

20

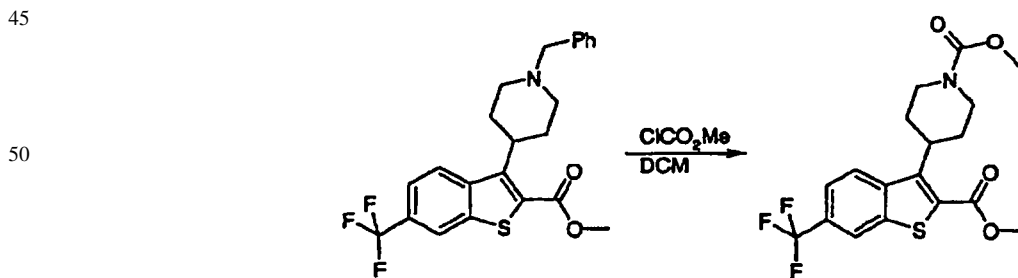
*4-(7-Trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina.* Una mezcla de 1-[4-(7-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-il]-etanona (2,95 g, 9,01 mmol), HCl concentrado (30 ml) y etanol se calentó a 80°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se basificó con carbonato potásico acuoso al 20% (150 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre carbonato potásico, se filtraron y se concentraron para dar 2,42 g (94%) el producto deseado en forma de un sólido ceroso de color ámbar.

## Ejemplo 25



40

*Éster metílico del ácido 3-(1-bencil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (MDL 833803).* A una solución a temperatura ambiente de (1-bencil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metanona (7,5 g, 20,5 mmol), tioglicolato de metilo (2,0 ml, 22,5 mmol) y DMF (100 ml) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,65 g, 41,0 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (500 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con agua (2 x 300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró para producir un aceite. El aceite se purificó por cromatografía (EtOAc al 30% en heptano), produciendo 5,91 g (67%) en forma de un sólido.



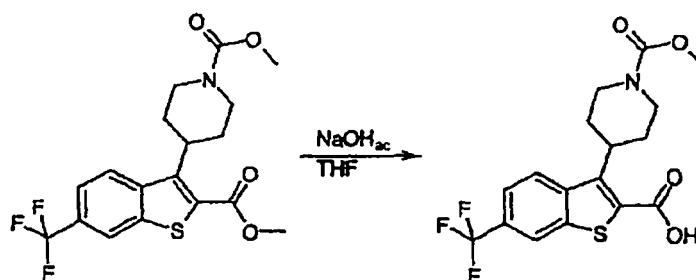
60

*Éster metílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico.* A una solución de éster metílico del ácido 3-(1-bencil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (5,9 g, 13,6 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (1,26 ml, 16,3 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche, momento en el que los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se lavó con heptano para producir 4,2 g (77%) del producto deseado en forma de un sólido blanco.

65

5

10



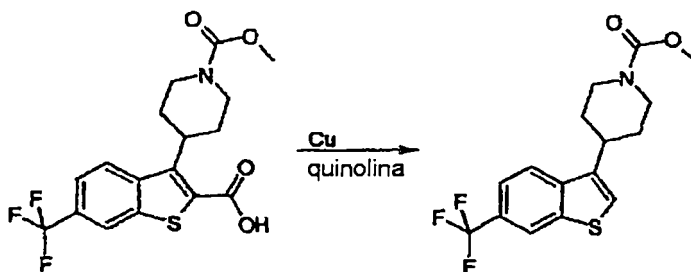
15

20

*Éster metílico del ácido 4-(2-carboxi-6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico.* A una solución agitada de éster metílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico (1,1 g, 2,7 mmol) en THF (7,0 ml) se le añadió NaOH 1 N (2,97 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con éter (100 ml). La capa acuosa se acidificó mediante la adición de HCl 3 N y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron, produciendo 960 mg (92%) del producto deseado en forma de un sólido blanco.

25

30



35

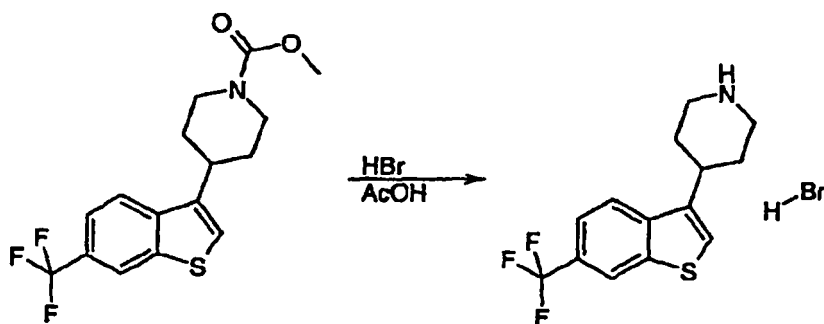
40

*Éster metílico del ácido 4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico.* Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(2-carboxi-6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico (4,3 g, 11,1 mmol) y cobre (705 mg, 11,1 mmol) en quinolina (28 ml) se calentó a 200°C durante 45 minutos. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con HCl al 5% (2 x 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. El residuo se separó por cromatografía (EtOAc al 30% en heptano), produciendo 3,14 g (82%) del producto deseado en forma de un sólido blanco.

45

50

55

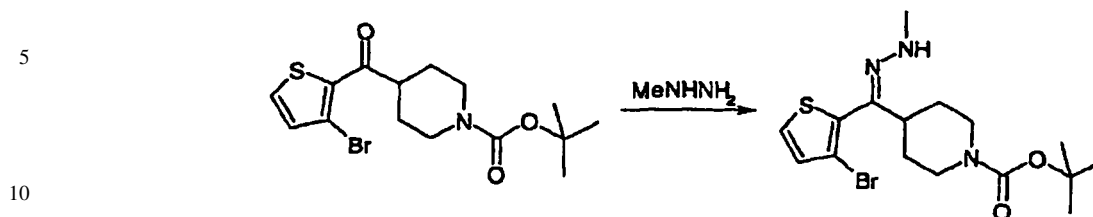


60

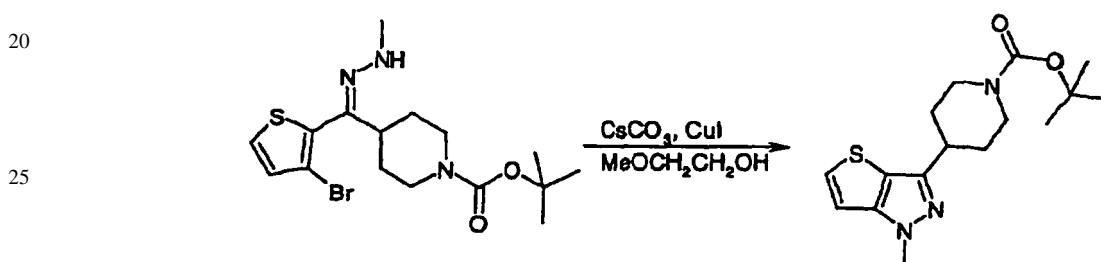
65

*Hidrobromuro de 4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina.* Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico (3,1 g, 9,0 mmol) en HBr (45 ml, 30% en ácido acético) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, momento en el que los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se lavó con EtOAc y el producto se recogió por filtración, produciendo 3,09 g (94%) del producto deseado en forma de un sólido blanco.

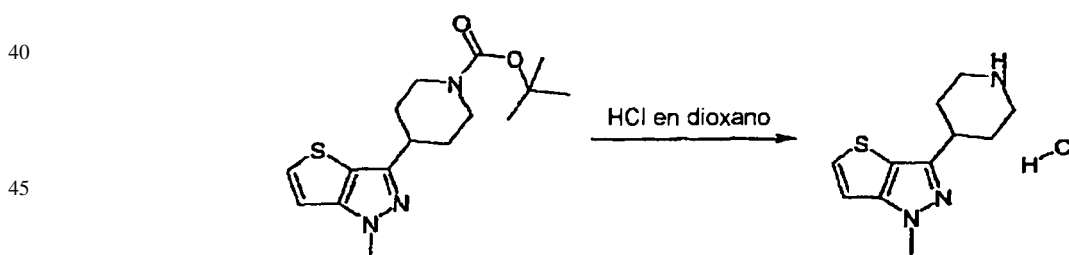
## Ejemplo 26



15 *éster *tert*-butílico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-(metil-hidrazono)-metil]-piperidina-1-carboxílico.* Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 4-(tiofen-2-carbonil)-piperidina-1-carboxílico (1,96 g, 5,2 mmol) en metilhidrazina (2 ml) se calentó a 75°C durante una noche. Después, el exceso de metilhidrazina se retiró con una bomba de vacío. El residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con 0-8% de MeOH en DCM), produciendo 0,95 g (45%) del producto deseado.

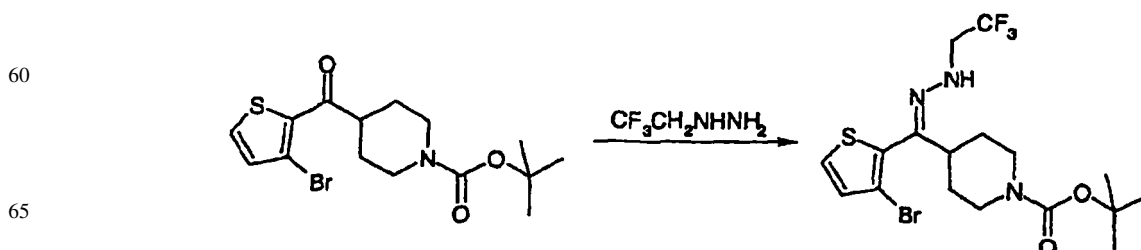


30 *Éster *tert*-butílico del ácido 4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico.* Se mezcló éster *tert*-butílico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-(metil-hidrazono)-metil]-piperidina-1-carboxílico (700 mg, 1,74 mmol) con CuI (20 mg) y CsCO<sub>3</sub> (650 mg, 1,15 equiv.) en metoxietanol (10 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 2 h y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se destiló sobre el evaporador rotatorio. El residuo se extrajo en EtOAc, después se lavó con salmuera y se concentró para dar un aceite. Este aceite se purificó por cromatografía (eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM), produciendo 520 mg (68%) del producto deseado.



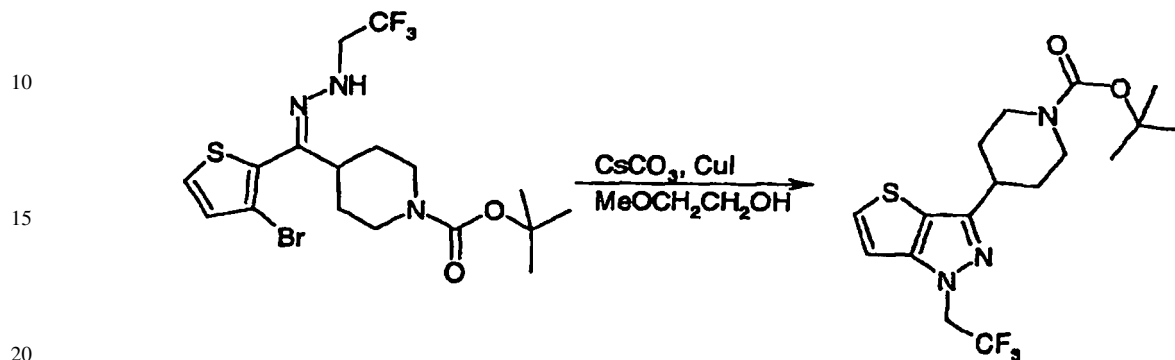
50 *Hidrocloruro de 1-metil-3-piperidin-4-il-1H-tieno[3,2-c]pirazol (A002436287A).* Se agitó éster *tert*-butílico del ácido 4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (520 mg, 1,6 mmol) a temperatura ambiente en una solución de HCl (5 ml, HCl 4 N en dioxano) durante 4 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con éter (dos veces) para producir 304 mg de sólidos blanquecinos (74%) en forma de la sal hidrocloruro deseada.

## 55 Ejemplo 27



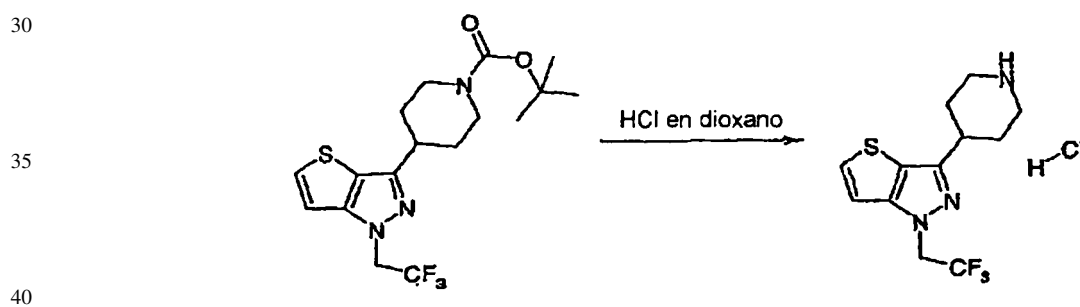
ES 2 275 853 T3

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-[(2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazono]-metil]-piperidina-1-carboxílico. A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-(tiofeno-2-carbonil)-piperidina-1-carboxílico (2,34 g, 6,24 mmol) en *n*-butanol (20 ml) se le añadió trifluoroetilhidrazina (2,43 g, 12,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110°C durante una noche. Después, los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM), produciendo 2,41 g (92%) del producto deseado.



25

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-il]-piperidina-1-carboxílico. Se mezcló éster *terc*-butílico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-[(2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazono]-metil]-piperidina-1-carboxílico (2,34 g, 4,98 mmol) con CuI (50 mg) y CsCO<sub>3</sub> (1,9 g, 1,2 equiv.) en metoxietanol (25 ml). La mezcla se calentó a 75°C durante 1 hora. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM), produciendo 2,03 g (>95%) del producto deseado.



45

50

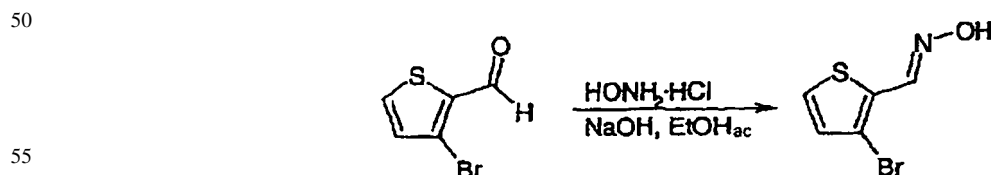
55

60

65

Hidrocloruro de 3-piperidin-4-il-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol (833906). Se agitó éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico (1,9 g, 4,87 mmol) a temperatura ambiente en una solución de HCl (6 ml, HCl 4 N en dioxano) durante 4 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con éter (dos veces) para producir 2,1 g de sólidos blanquecinos (74%) en forma de la sal hidrocloruro deseada.

Ejemplo 28



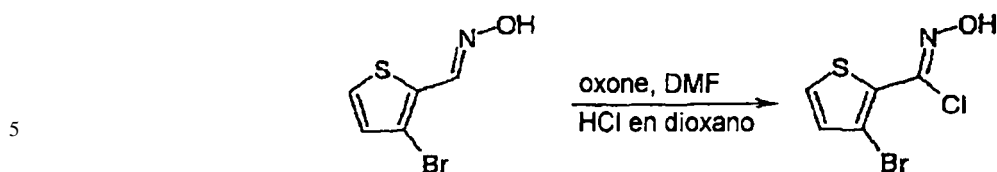
60

65

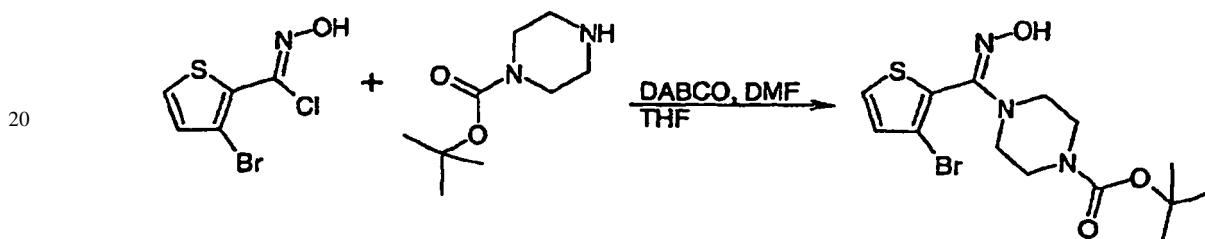
3-Bromo-tiofeno-2-carbaldehído oxima. Se añadió en una porción 3-bromotiofeno-2-carbaldehído (28,7 g, 0,15 mol) en etanol (50 ml) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (13,8 g, 0,2 mol), hidróxido sódico (8 g, 0,2 mol) en agua (30 ml) y etanol (100 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y se mantuvo a 0°C durante una noche, momento en el que se formó un precipitado. La mezcla se diluyó con agua fría (600 ml) y el sólido se recogió por filtración, produciendo 20,5 g (67%). La solución acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, produciendo 6,9 g más de producto en forma de un sólido amarillo claro. El rendimiento total fue de 27,4 g (89%).



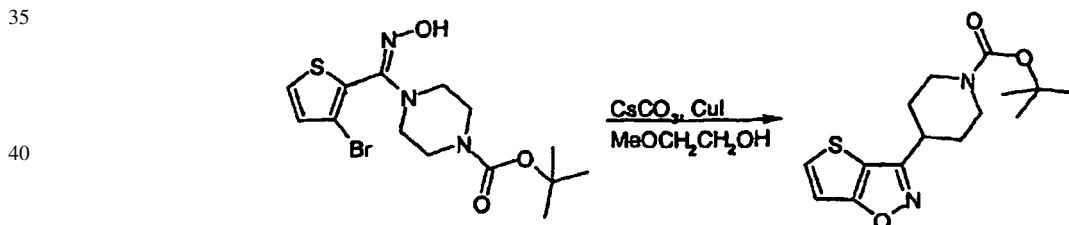
ES 2 275 853 T3



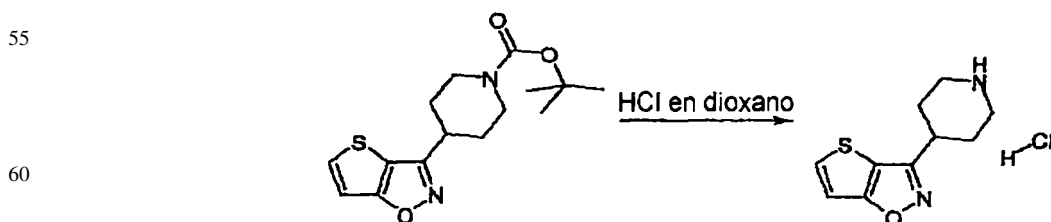
10 *3-Bromo-tiofeno-2-(cloro-carbaldehído) oxima.* En la solución de 3-bromotiofeno-2-carbaldehído oxima (10,8 g, 52,4 mmol) y cloruro de hidrógeno (14,5 ml, 4 M en dioxano) en DMF (100 ml) se cargó en una porción *oxone* (16,9 g, 1,05 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que la solución se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad para dar un sólido amarillo (12,68 g, rendimiento cuantitativo en peso) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.



25 *Éster *tert*-butílico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-hidroxiimino-metil]-piperazina-1-carboxílico.* Una solución de 3-bromo-tiofeno-2-(cloro-carbaldehído) oxima (16,4 g, 68 mmol) en THF (70 ml) se añadió gota a gota a una solución de N-(*t*-butoxicarbonil)piperazina (14 g, 1,1 equiv.) y DABCO (9,5 g, 1,25 equiv.) en DMF (100 ml) a 0°C durante 25 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 3,5 horas, momento en el que la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto bruto (30,5 g) se purificó por cromatografía (eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM), produciendo 24,6 g (85%) del producto deseado.



45 *Éster *tert*-butílico del ácido 4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperazina-1-carboxílico.* Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-hidroxiimino-metil]-piperazina-1-carboxílico (10,3 g, 26,4 mmol), carbonato de cesio (10,7 g, 32,7 mmol) y yoduro de cobre (500 mg) en metoxietanol (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La solución acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas (cantidad total 600 ml) se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (120 g de gel de sílice, eluyendo con Metanol al 0-8% en diclorometano), produciendo 5,1 g (62%) del producto deseado en forma de un aceite claro.

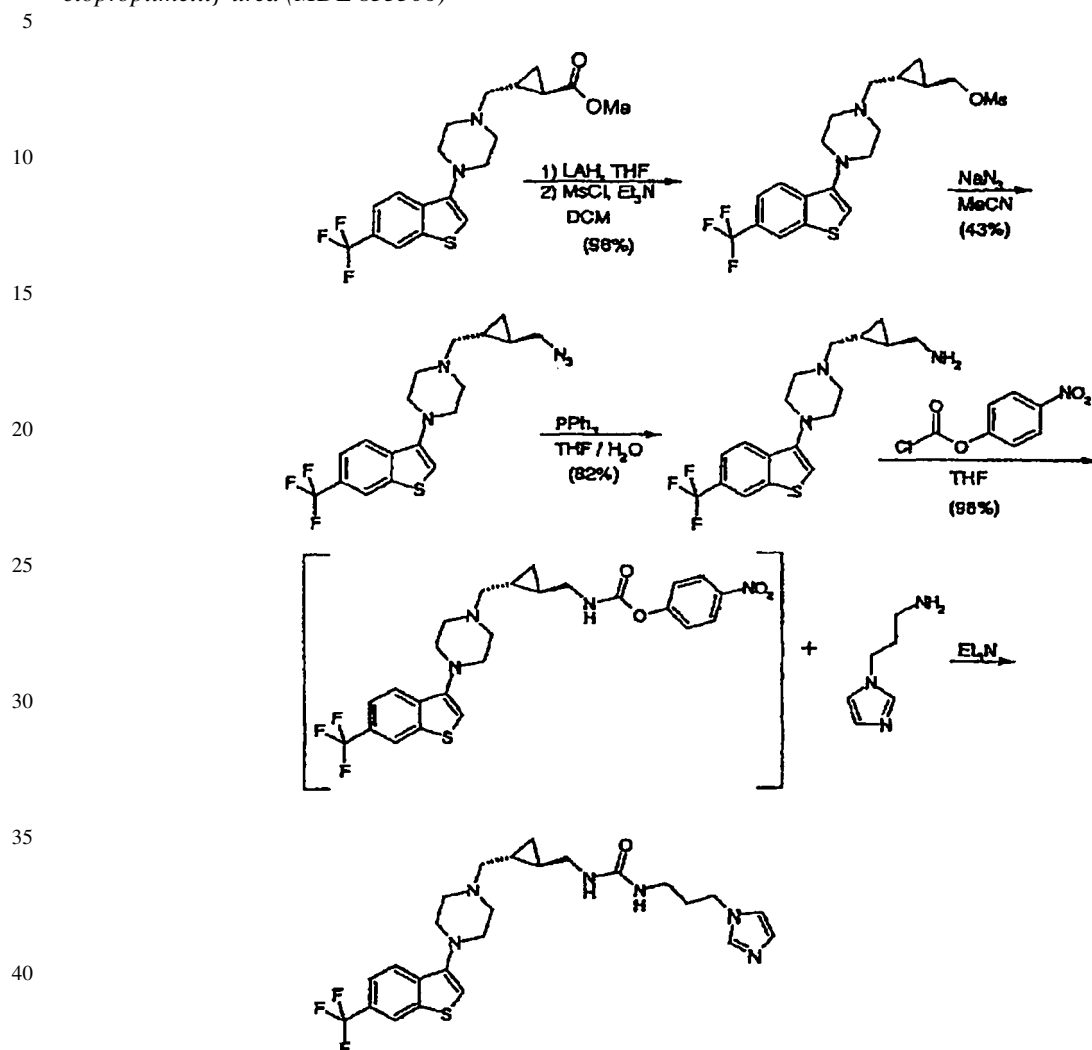


65 *3-Piperazin-1-il-tieno[2,3-*d*]isoxazol.* Se agitó éster *tert*-butílico del ácido 4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperazina-1-carboxílico (5,0 g, 16,2 mmol) a temperatura ambiente en una solución de HCl (25 ml, HCl 4 N en dioxano) durante 4 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con éter (dos veces) para producir 3,3 g de sólidos blanquecinos (84%) en forma de la sal hidrocloreto deseada.

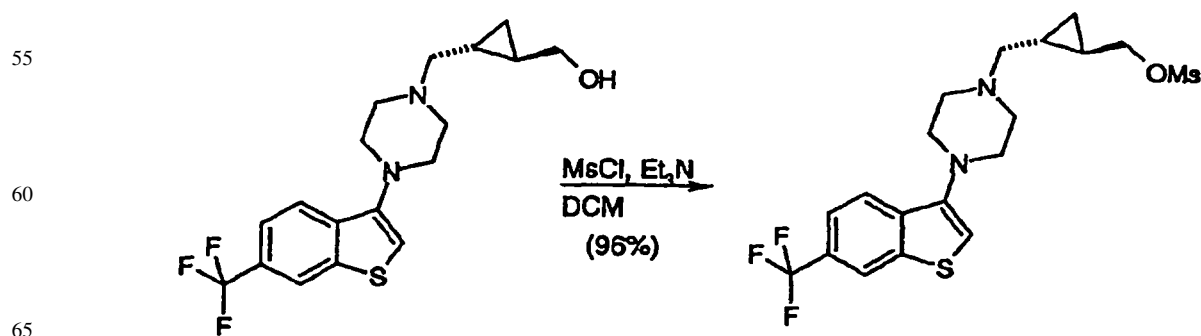
ES 2 275 853 T3

Ejemplo 29

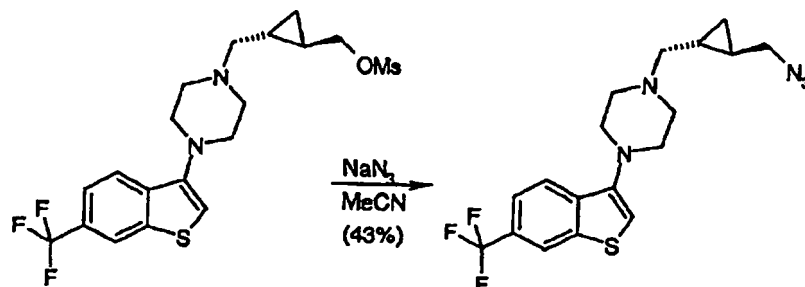
Síntesis de 1-(3-Imidazol-1-il-propil)-3-((1R,2R)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil)-urea (MDL 833306)



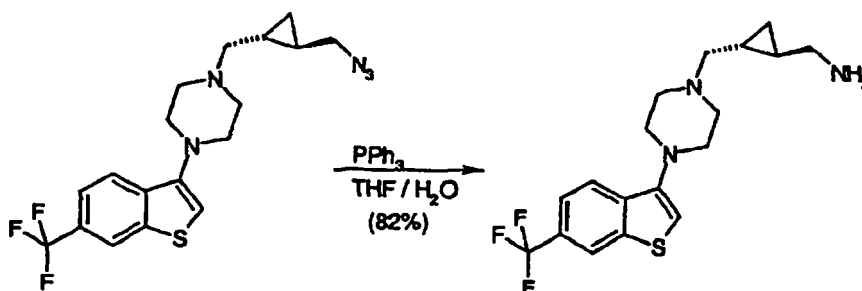
45 *{(1R, 2R)-2-[4-(6-Trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropil}-metanol*. A una solución agitada de éster metílico del ácido 2R-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-1R-ciclopropano-carboxílico (5,0 g, 12,5 mmol) en THF (75 ml) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (18,75 ml, 18,75 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas, momento en el que se añadieron secuencialmente agua (1 ml), NaOH 2 N (1 ml) y agua (3 ml). La mezcla resultante se diluyó con DCM (90 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. Las sales de aluminio se lavaron minuciosamente con DCM y el filtrado se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó, produciendo 4,6 g del producto deseado.



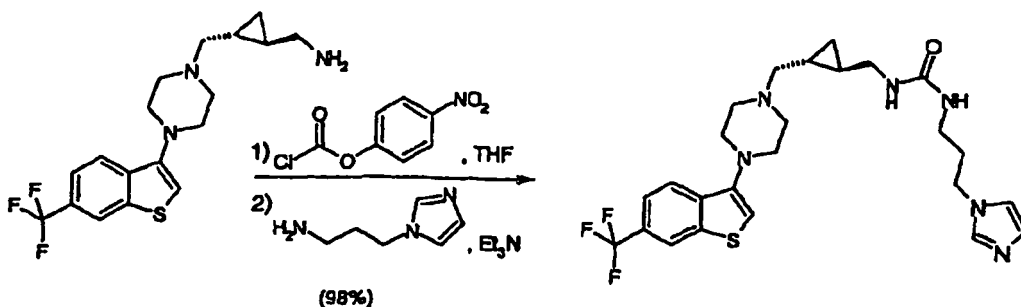
(1R,2R)-2-[4-(6-Trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil éster del ácido metanosulfónico. A una solución agitada de {(1R,2R)-2-[4-(6-Trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropil}-metanol (3,712 g, 10,03 mmol) en Et<sub>3</sub>N (8,5 ml, 61,1 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (100 ml) a 0°C en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió gota a gota CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (930 µl, 12,02 mmol). La agitación se continuó a 0°C durante 2,5 h. La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O (20 ml). Después, se añadió una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,28 g, 31,01 mmol) en H<sub>2</sub>O (60 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 15 min y después se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración, la concentración y el secado produjeron el producto deseado (4,301 g, 96%).



1-[(1R,2R)-2-Azidometil-ciclopropilmetil]-4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina. Una mezcla de (1R,2R)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil éster del ácido metanosulfónico (3,995 g, 8,92 mmol), NaN<sub>3</sub> (1,16 g, 17,85 mmol) y CH<sub>3</sub>CN anhidro (60 ml) se agitó a 47°C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 4 h y después se añadió una cantidad adicional de NaN<sub>3</sub> (580 mg, 8,92 mmol). La agitación se continuó a 47°C durante 4 h más. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró a través de Celite 545 y se lavó con CH<sub>3</sub>CN. El filtrado y los lavados combinados se concentraron y después se separaron por LC Prep. (heptano/EtOAc- 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, EtOAc al 100%) para dar el producto deseado (1,5 g, 43%).

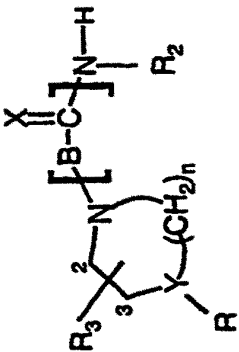

















C-[(1R,2R)-2-[4-(6-Trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropil]metilamina. Una solución de 1-[(1R,2R)-2-azidometil-ciclopropilmetil]-4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina (1,495 g, 3,78 mmol), PPh<sub>3</sub> (3,97 g, 15,15 mmol) y H<sub>2</sub>O (273 µl, 15,17 mmol) en THF (30 ml) se agitó a 40°C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 18 h y después a 55°C durante 23 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró y después se sometió a cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 100% y después MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N - 60:40:10) para proporcionar el producto deseado (1,14 g, 82%).



1-(3-Imidazol-1-il-propil)-3-[(1R,2R)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil]-urea (MDL 833306). Una solución de C-[(1R,2R)-2-[4-(6-Trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropil]metilamina (30 mg, 0,081 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (18 mg, 0,089 mmol) en THF anhidro (3 ml) se agitó a ta en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 h. Después, se añadió Et<sub>3</sub>N (113 µl, 0,81 mmol), seguido de 3-imidazol-1-il-propilamina (39 µl, 0,33 mmol). La agitación se continuó a 35°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y después se separó por LC Prep. (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - 5:95, 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70) para dar el compuesto diana (41 mg, 98%).

TABLA III

NÚMERO DE COMPUESTO	R	n		R2	R3	Y	d3Kj
815383		2			H	CH	190
815384		2			H	CH	9
815385		2			H	CH	4
815386		2			H	CH	18
815387		2			H	CH	28




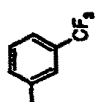



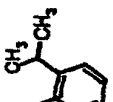

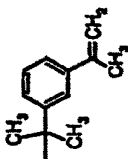

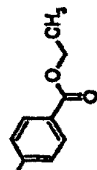



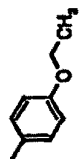
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

815388			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	12
815389			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	30
815390			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	52
815391			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	16
815392			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	24
815393			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	3,7
815394			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	13
815395			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	110

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

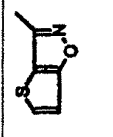

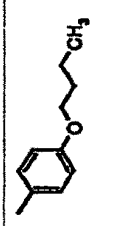


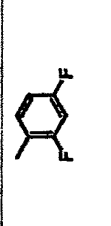
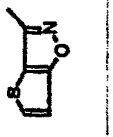

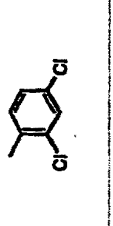
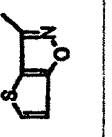

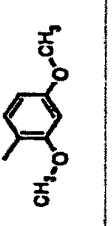
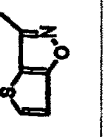

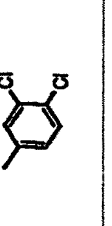
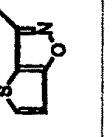

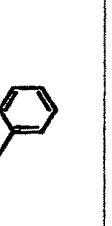
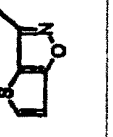

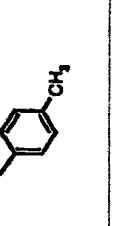


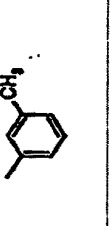


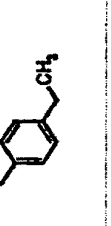
815934			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	4,19
815935			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	53,8
815936			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	3,91
815937			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	66,3
815938			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	153
815939			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	19,1
815940			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	140
815941			2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	128

815942		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	41,7
815943		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	198
815944		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	297
815945		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	116
815946		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$	$-(CH_2)_7CH_3$	H	CH	28,3
815947		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	26
815948		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	6,04

815949		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	13,6
815950		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	4,59
815951		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	2,23
815952		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	27
815953		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	67,9
815954		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	14,9
81595		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	23,5
81595		2	$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	CH	5,24

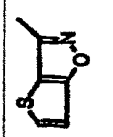
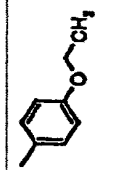
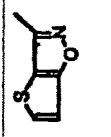
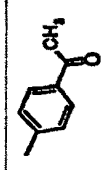
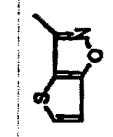
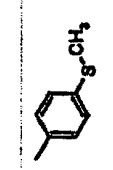
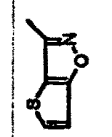
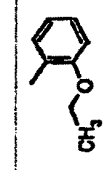

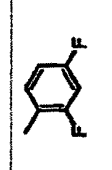
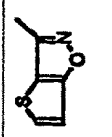
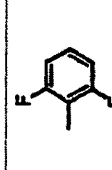
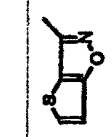
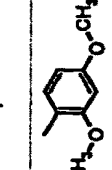
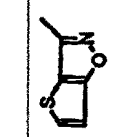
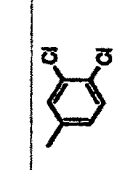


5	187	CH	H			2		816210
10	20,7	CH	H			2		816557
15	33,3	CH	H			2		816558
20	13,1	CH	H			2		816559
25	10,9	CH	H			2		816560
30	24,2	CH	H			2		816561
35	6,99	CH	H			2		816562
40	21,5	CH	H			2		816563
45								
50								
55								
60								
65								

816564		2			H	CH	55,9
816565		2			H	CH	55,5
816566		2			H	CH	95,1
816567		2			H	CH	73,8
816568		2			H	CH	11,2
816748		2			H	CH	97,2
816749		2			H	CH	115
816750		2			H	CH	92,7
816751		2			H	CH	131

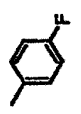
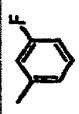
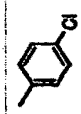
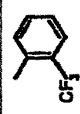
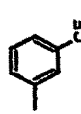
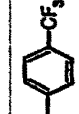
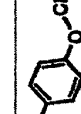
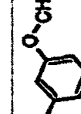
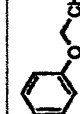
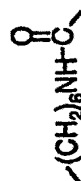
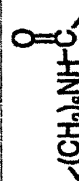

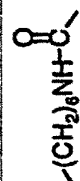
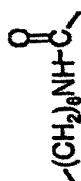
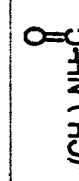
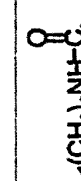
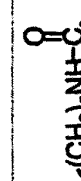
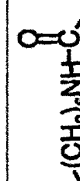









816752		2	$-(CH_2)_6NH-C(=O)-$		H	CH	157
816753		2	$-(CH_2)_6NH-C(=O)-$		H	CH	115
816754		2	$-(CH_2)_5NH-C(=O)-$		H	CH	108
816755		2	$-(CH_2)_6NH-C(=O)-$		H	CH	80,8
816756		2	$-(CH_2)_6NH-C(=O)-$		H	CH	96,1
816757		2	$-(CH_2)_5NH-C(=O)-$		H	CH	92,6
816758		2	$-(CH_2)_6NH-C(=O)-$		H	CH	116
816759		2	$-(CH_2)_8NH-C(=O)-$		H	CH	107
816760		2	$-(CH_2)_8NH-C(=O)-$		H	CH	121

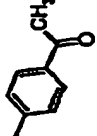


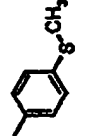


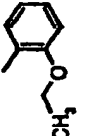


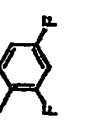


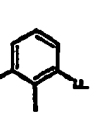
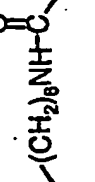

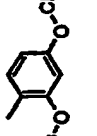

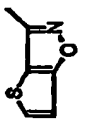



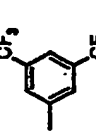


5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

816761		2	$-(CH_2)_5NH-C(=O)-$		H	CH	82,9
816762		2	$-(CH_2)_5NH-C(=O)-$		H	CH	57,1
816763		2	$-(CH_2)_5NH-C(=O)-$		H	CH	78,9
816764		2	$-(CH_2)_5NH-C(=O)-$		H	CH	85,4
816765		2	$-(CH_2)_5NH-C(=O)-$		H	CH	104
816766		2	$-(CH_2)_5NH-C(=O)-$		H	CH	42,9
816767		2	$-(CH_2)_5NH-C(=O)-$		H	CH	60,1
816768		2	$-(CH_2)_5NH-C(=O)-$		H	CH	23,4

5	816769		2	$-(CH_2)_8NH-C(=O)-$		H	CH	57,8
10	816770		2	$-(CH_2)_8NH-C(=O)-$		H	CH	28,2
15	816771		2	$-(CH_2)_8NH-C(=O)-$		H	CH	74,1
20	816860		2	$-(CH_2)_8NH-C(=O)-$		H	CH	11,8
25	816861		2	$-(CH_2)_8NH-C(=O)-$		H	CH	14,8
30	816862		2	$-(CH_2)_8NH-C(=O)-$		H	CH	19
35	816863		2	$-(CH_2)_8NH-C(=O)-$		H	CH	20
40	816864		2	$-(CH_2)_8NH-C(=O)-$		H	CH	21,5
45								
50								
55								
60								
65								

ES 2 275 853 T3

5									11,9
								CH	
10								H	
									
15									8,25
									7,38
20									58,6
									23,5
									17,6
									17,3
									19
									22
25									
									
30									
									
									
									
									
									
									
35								2	
									
40									
									
									
									
									
									
									
									
50									
55									
60									
65									

5	6,84	CH	H			2		816874
10	35,4	CH	H			2		816875
15	46,9	CH	H			2		816876
20	19,1	CH	H			2		816877
25	33,8	CH	H			2		816878
30	47	CH	H			2		816879
35	14,7	CH	H			2		816880
40	23,8	CH	H			2		816881
45								
50								
55								
60								
65								

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

816882		2			H	CH	58,6
816883		2			H	CH	35,5
816968		2			H	CH	24,2
817075		2			H	CH	12,7
818280		2			H	CH	217
818283		2			H	CH	131
818308		2			H	CH	351
818309		2			H	CH	390
818310		2			H	CH	133



5

10

15

20

25

30

35

40



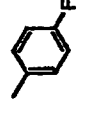


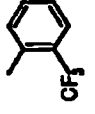


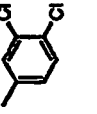
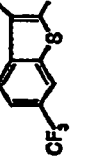

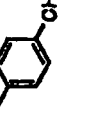
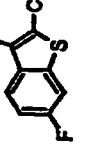

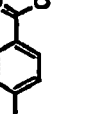
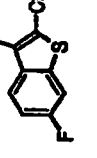

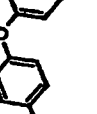
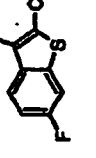

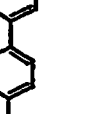
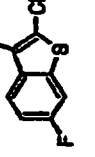

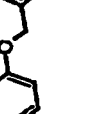
45

50

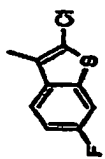
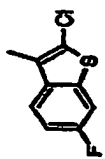
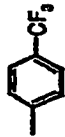
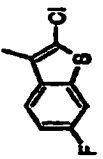
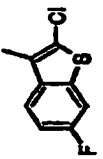

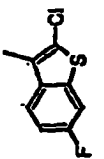
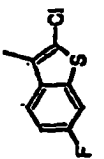
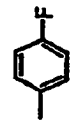
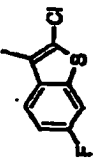
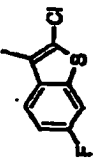
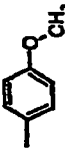
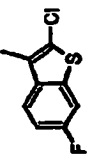
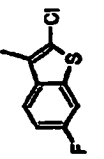
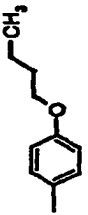
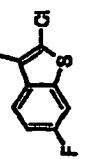
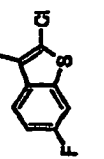
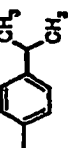
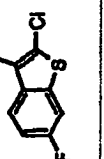
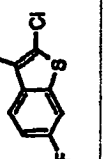
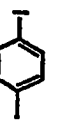
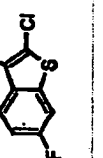
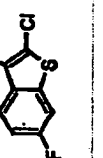
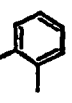
55

60

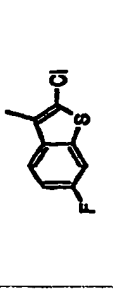
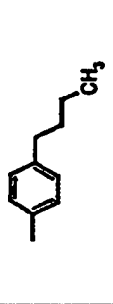
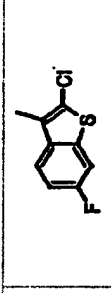
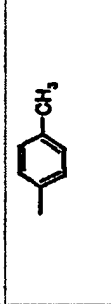
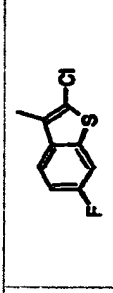
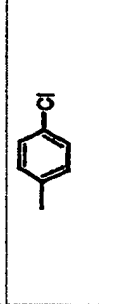
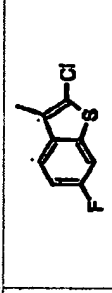
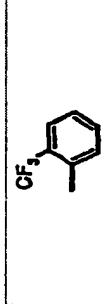
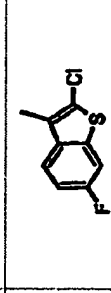
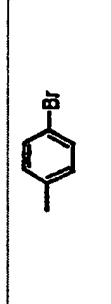
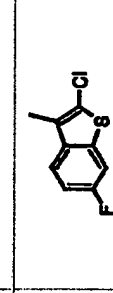
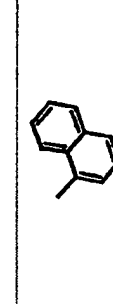
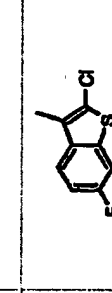

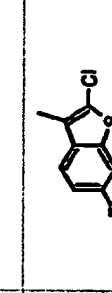
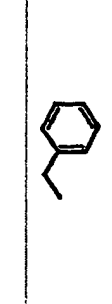
65

818316		2			H	CH	426
818318		2			H	CH	384
818426		2			H	CH	158
817510		2			H	N	0,665
815158		2			H	N	7,4
815159		2			H	N	85,4
815160		2			H	N	192
815161		2			H	N	75,9

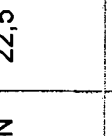

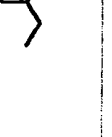
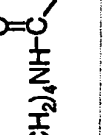
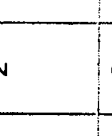
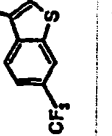

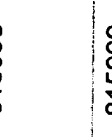
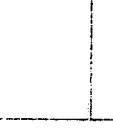


5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

815162		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	38
815163		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	25,2
815164		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	31,9
815165		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	21,4
815166		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	37
815167		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	48
815168		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	33,4
815169		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	11,2

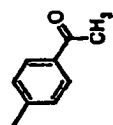
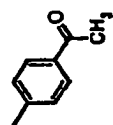
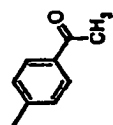
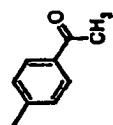
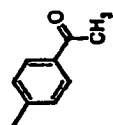
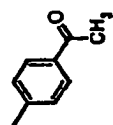
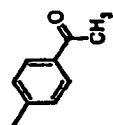
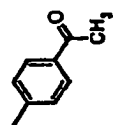
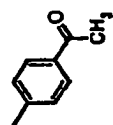
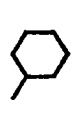
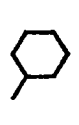
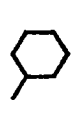
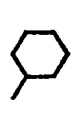
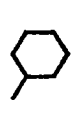
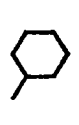
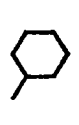
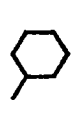
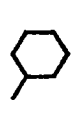
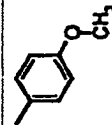
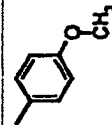
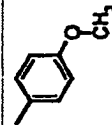
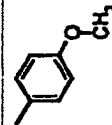
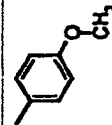
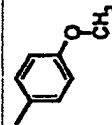
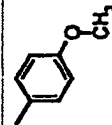
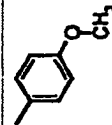
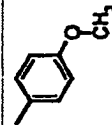
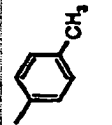
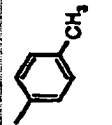
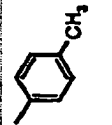
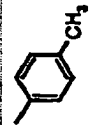
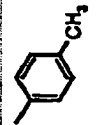
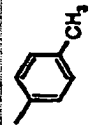
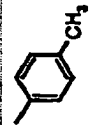
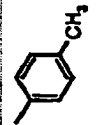
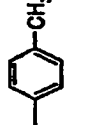
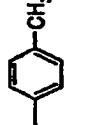
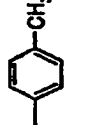
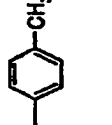
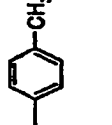
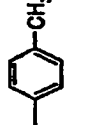
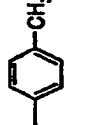
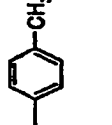
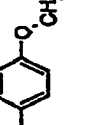
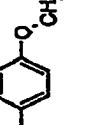
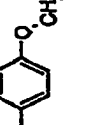
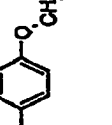
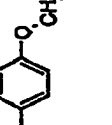
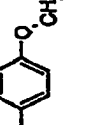
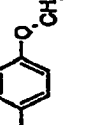
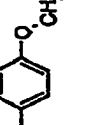
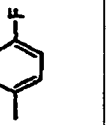
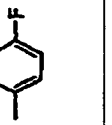
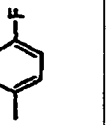
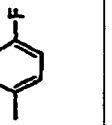
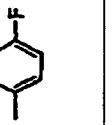
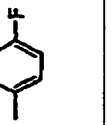
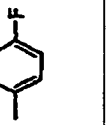
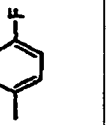
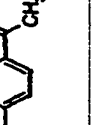
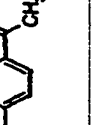
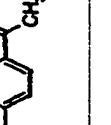
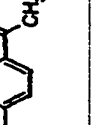
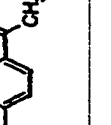
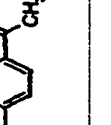
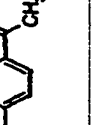
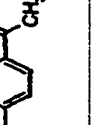




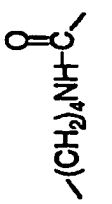

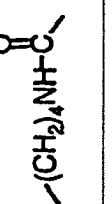
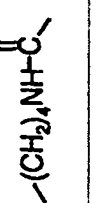
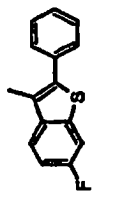
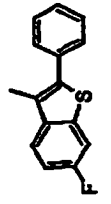
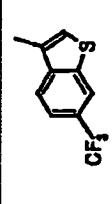
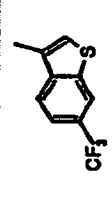
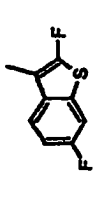
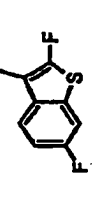
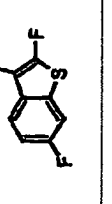
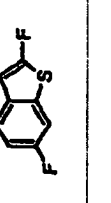
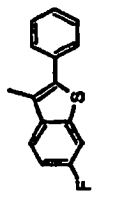
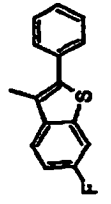
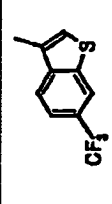
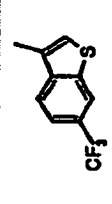
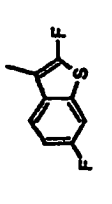
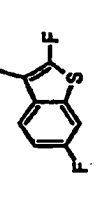
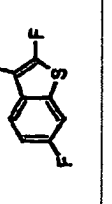
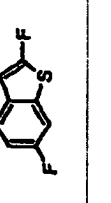
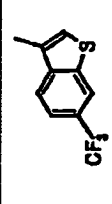
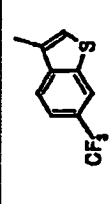
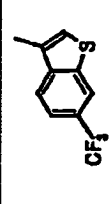
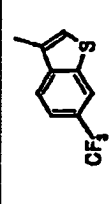
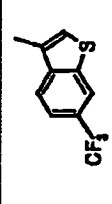
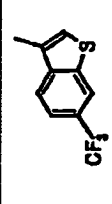
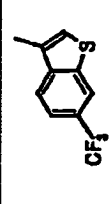
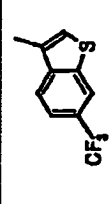
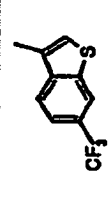
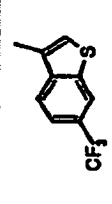
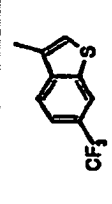
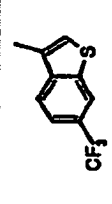
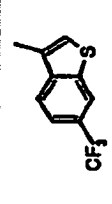
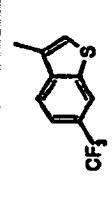
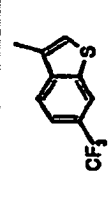
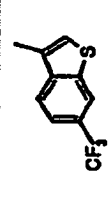
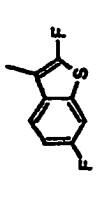
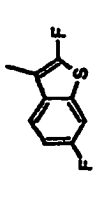
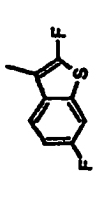
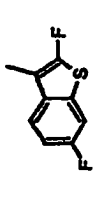
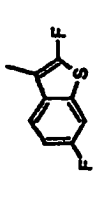
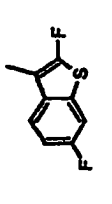
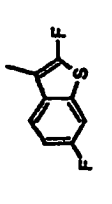
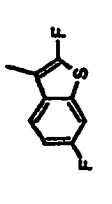
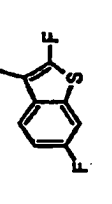
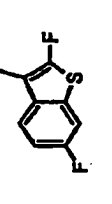
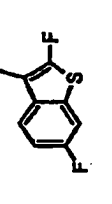
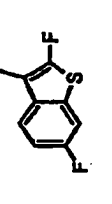
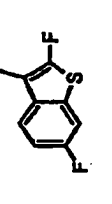
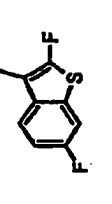
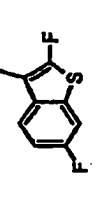
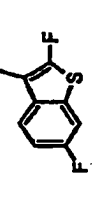
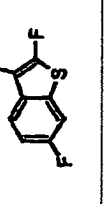
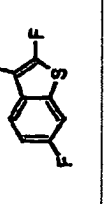
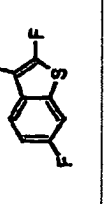
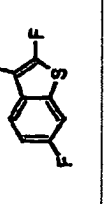
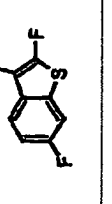
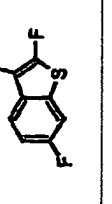
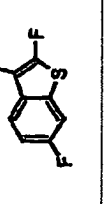
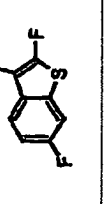
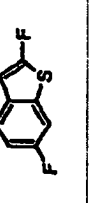
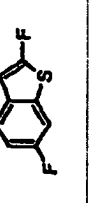
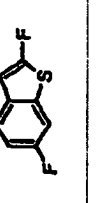
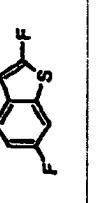
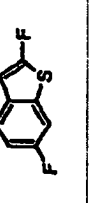
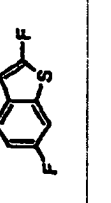
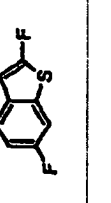
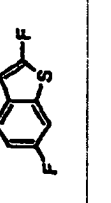
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

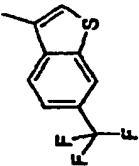
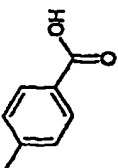
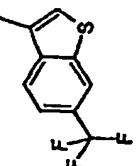
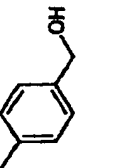
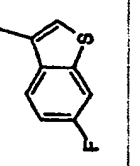
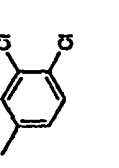
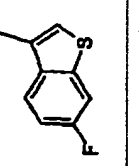
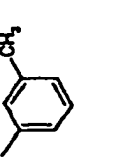
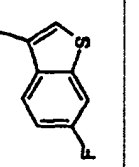
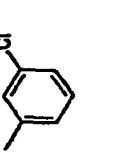
815170				2			$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	17,7
815171				2			$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	3,8
815172				2			$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	5,6
815173				2			$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	46,5
815174				2			$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	6
815175				2			$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	11,8
815176				2			$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	17,1
815177				2			$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	18

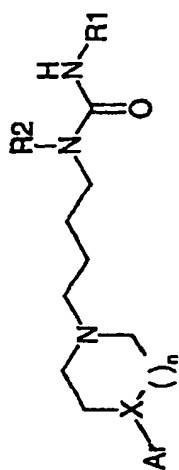
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

815993		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	2,26
815994		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	8,87
815995		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	17,5
815996		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	5,85
815997		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	4,5
815998		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	22,5
815999		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	19
816000		2		$-(CH_2)_4NH-C(=O)-$		H	N	6,31

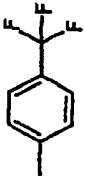
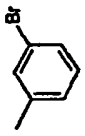
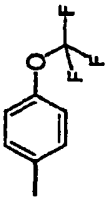
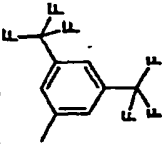
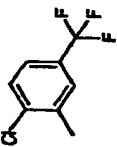
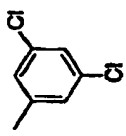
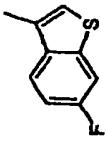
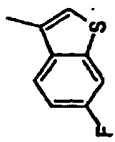
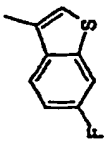
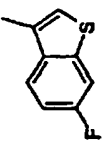
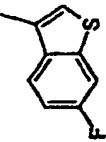
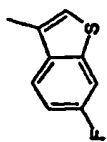


5	184	N	H									
10	651	N	H									
15	5,94	N	H									
20	4,08	N	H									
25	0,665	N	H									
30	1	N	H									
35	1,09	N	H									
40	0,546	N	H									
45												
50	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
55	816226											
60	816232											
65	815994A Sal HCl											
	815997A Sal HCl											
	817510											
	817511											
	817512											
	817513											

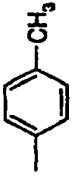
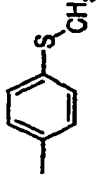
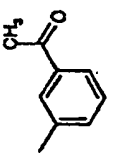
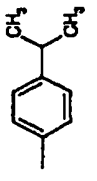
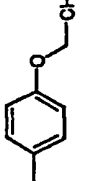
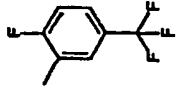
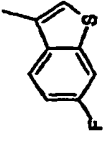
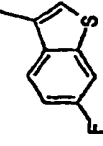
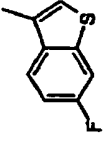
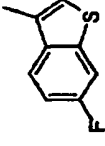
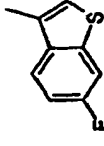
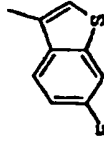
N° MDL	D3 KI (nM)	n	X	Ar	R1	R2
833724	2,1	1	N			H
833725	0,602	1	N			H
829191	43	2	N			H
829192	4,03	2	N			H
829193	7,86	2	N			H



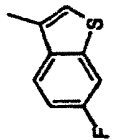
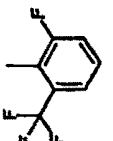
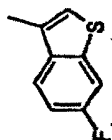
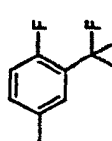
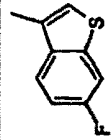
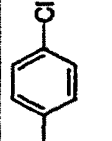
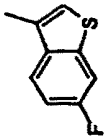
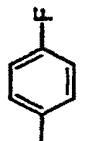
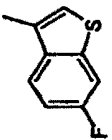
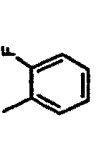
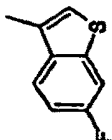
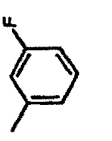
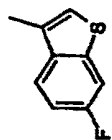
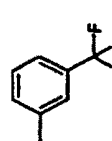
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

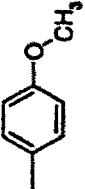
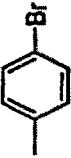

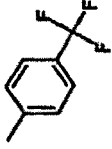
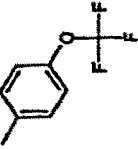
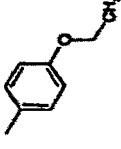
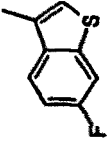
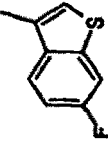
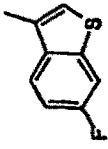
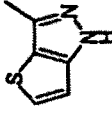
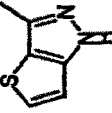
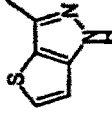
5	H						
10	H						
15							
20							
25							
30							
35							
40	N	N	N	N	N	N	N
45	2	2	2	2	2	2	2
50	21,1	10,9	34,8	65,6	6,51	47,8	16,6
55	829195	829196	829197	829198	829199	829200	829202
60							
65							



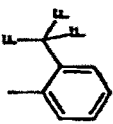
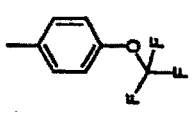
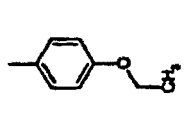
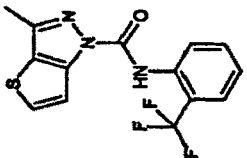
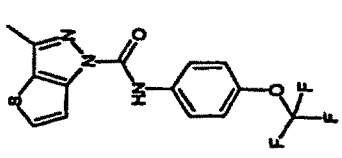
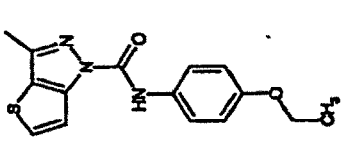
5	H						
10	H						
15							
20							
25							
30							
35							
40	N	N	N	N	N	N	N
45	2	2	2	2	2	2	2
50	5,64	5	2,5	141	0,0636	1,99	16
55	829203	829204	829206	829207	829208	829210	829211
60							
65							

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

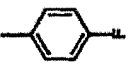
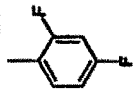
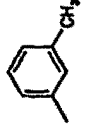
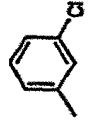
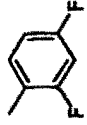
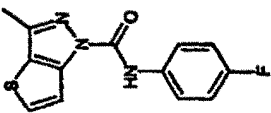
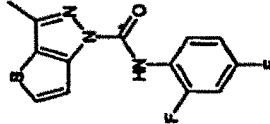
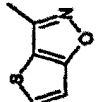
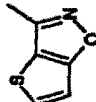
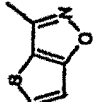
829212	49,9	2	N			H
829213	181	2	N			H
829214	14,1	2	N			H
829215	6,59	2	N			H
829216	0,178	2	N			H
829217	3,51	2	N			H
829218	0,165	2	N			H

5	H						
10	H						
15							
20							
25							
30							
35							
40	N	N	N	N	N	N	
45	2	2	2	1	1	1	
50	0,0926	18,1	0,0961	35,5	84,8	63,2	
55	829219	829220	829221	825154	825155	825156	
60							
65							

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

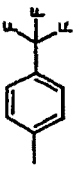
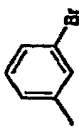
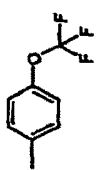
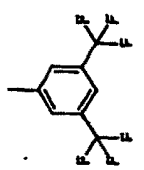
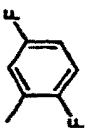
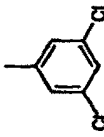
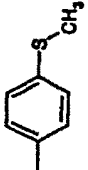
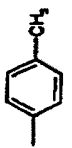
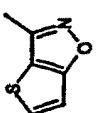
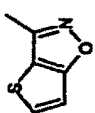
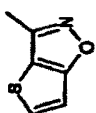
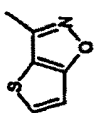
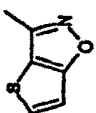
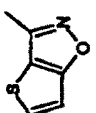
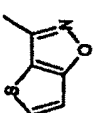
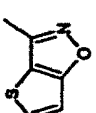
H	H	H
		
		
N	N	N
1	1	1
202	374	47,4
825160	825167	825168

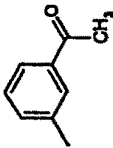
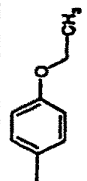
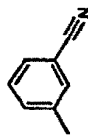
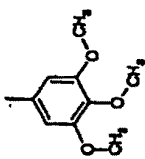
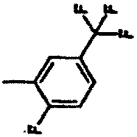
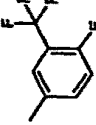

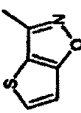
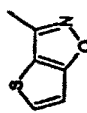
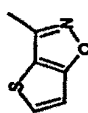
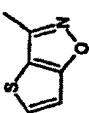
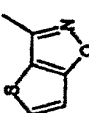
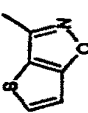
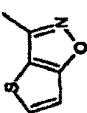
ES 2 275 853 T3

5	H	H	H	H	H
10					
15					
20					
25					
30					
35					
40	N	N	N	N	N
45	1	1	1	1	1
50	136	496	44,2	4,91	55,2
55	825170	825171	829369	829370	829371
60					
65					

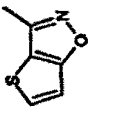


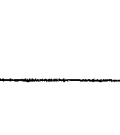
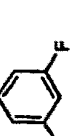
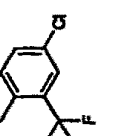
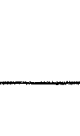

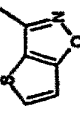
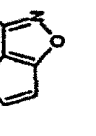
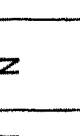
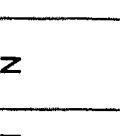

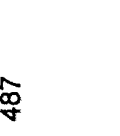

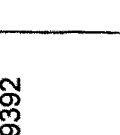
ES 2 275 853 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

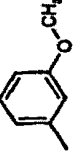
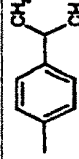
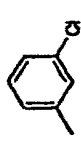
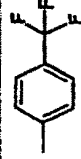
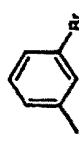
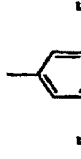
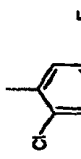
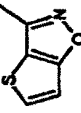
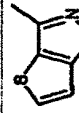
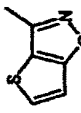
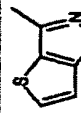
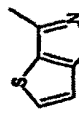
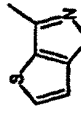
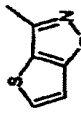
H	H	H	H	H	H	H	H
							
							
N	N	N	N	N	N	N	N
1	1	1	1	1	1	1	1
31,9	14,9	103	176	87,9	184	54,9	26,9
829372	829373	829374	829375	829377	829378	829379	829380

5	H	H	H	H	H	H	H
10							
15							
20							
25							
30							
35							
40	N	N	N	N	N	N	N
45	1	1	1	1	1	1	1
50	46,5	42,7	102	190	142	114	44
55	829381	829382	829383	829384	829385	829387	829388
60							
65							

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

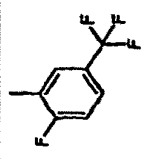
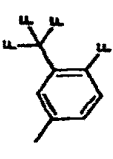
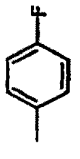
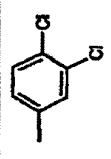
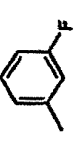
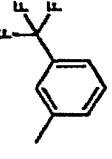
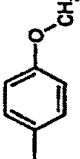
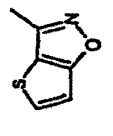
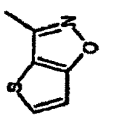
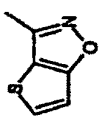
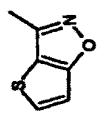
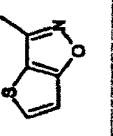
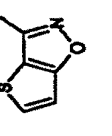
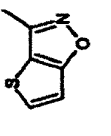
829389	50,5	1	N			H
829390	37,5	1	N			H
829392	487	1	N			H
829393	190	1	N			H
829394	77,1	1	N			H
829395	148	1	N			H
829396	121	1	N			H
829397	86,6	1	N			H



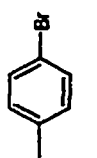
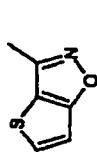
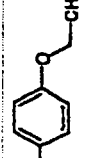
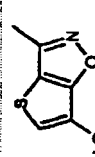
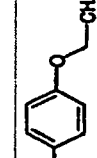
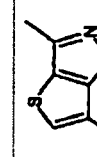
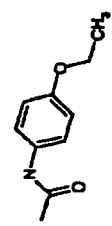
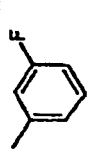
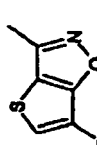
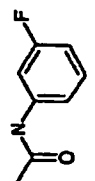
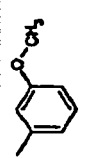
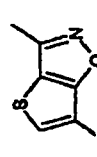
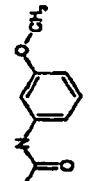
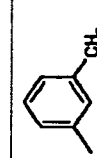
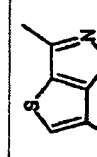
5	H	H	H	H	H	H	H
10							
15							
20							
25							
30							
35							
40	N	N	N	N	N	N	N
45	1	1	2	2	2	2	2
50	44,1	452	379	670	142	546	345
55	829398	829407	829409	829411	829412	829414	829415
60							
65							

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65


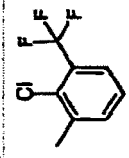
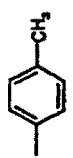
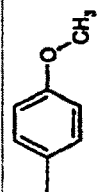
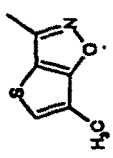
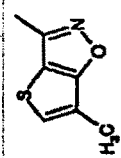
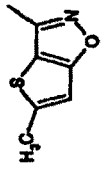
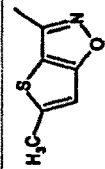
829416	327	2	N		H
829417	338	2	N		H
829418	52,9	2	N		H
829419	138	2	N		H
829420	233	2	N		H
829421	173	2	N		H
829422	466	2	N		H

5	H	H	H	H	H	H	H
10							
15							
20							
25							
30							
35							
40	N	N	N	N	N	N	N
45	2	2	2	2	2	2	2
50	539	459	747	111	153	226	216
55	829425	829427	829428	829429	829431	829432	829433
60							
65							

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

829434	197	2	N			H
829873	27,7	1	CH			H
829874	360	1	CH			
829875	94,7	1	CH			
829876	77,1	1	CH			
829878	8,78	1	CH			H

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

829879	354	1	CH		H
829882	143	1	CH		H
830517	9,04	1	CH		H
830518	9,16	1	CH		H
					
					
					
					

5

10

15

20

25

30

35

40

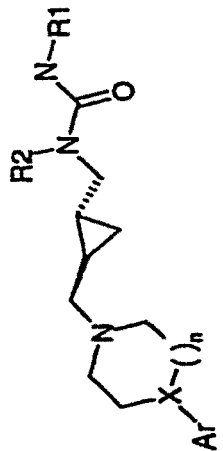
45

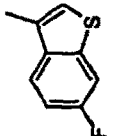
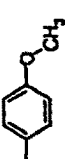
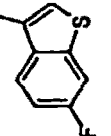
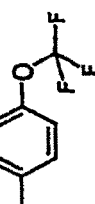
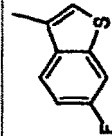
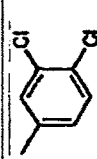
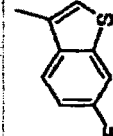
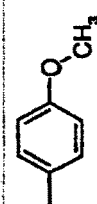
50

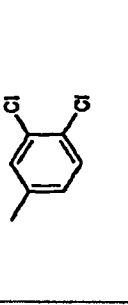
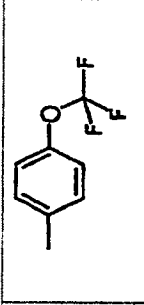
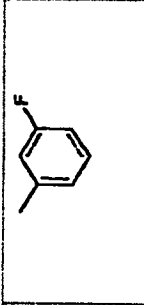
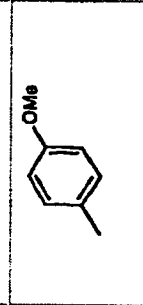
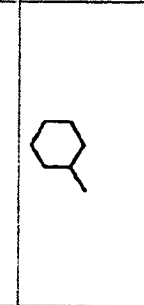
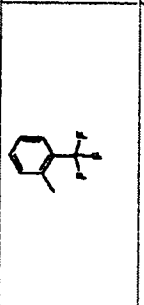
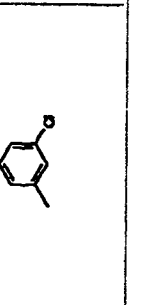
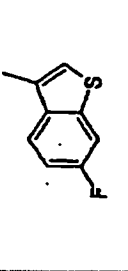
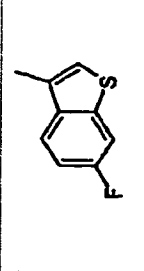
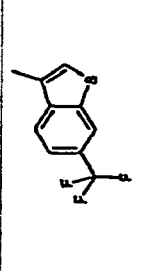
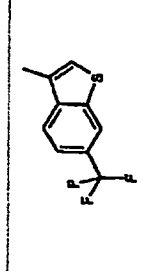
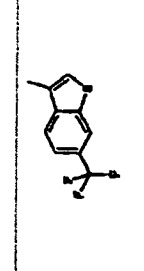
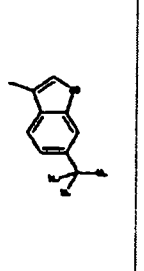
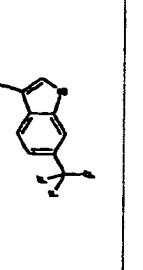
55

60

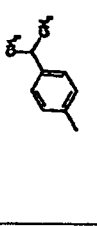
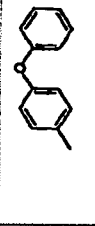
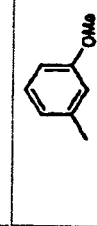
65


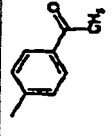
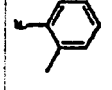


N° MDL	D3 KI (nM)	Quiralidad	n	X	Ar	R1	R2
830389	2,97	Racémico	2	N			-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
830400	41,3	Racémico	2	N			Bn
830401	29,7	Racémico	2	N			Bn
830408	3,43	Racémico	2	N			H

5	H							
10	H							
15								
20								
25								
30								
35	N							
40	2							
45	Racémico							
50	47,4							
55								
60	830409							
	830410							
	832786							
	832810							
	832811							
	832812							
	832813							
65								

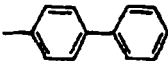
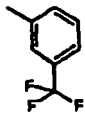

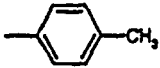
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

832819	46,24	R <sub>1</sub> ,R	1	N		H
832820	3,9	R <sub>1</sub> ,R	1	N		H
833203	18,19	R <sub>1</sub> ,R	1	N		H
831498	43,6	Racémico	1	CH	t-Bu	H

	Nº MDL	D3 KI (nM)	R
	817228	179	
	817229	365	



ES 2 275 853 T3

817230	182	
817231	433	
817233	146	
817234	256	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

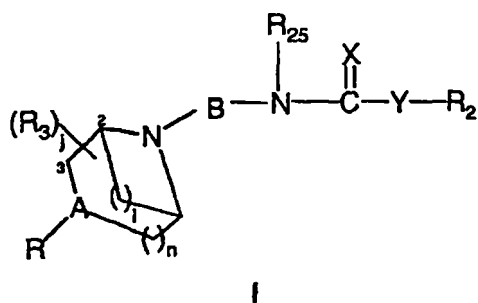
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

20 A es CH o N;

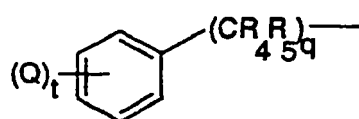
Y es O o NR<sub>1</sub>

donde R<sub>1</sub> es

25 a) hidrógeno;

b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

30 c)



donde

40 cada Q es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o trifluorometilo;

cada R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

t es 0 ó 1; y

45 q es 0 ó 1;

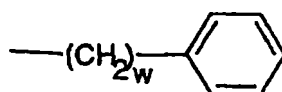
j es 0, 1 ó 2;

50 n es 1 ó 2;

cuando n es 1, i es 0 ó 2;

cuando n es 2, i es 0;

55 R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o



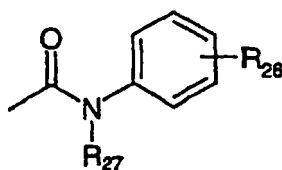
donde

65 w es 1, 2 ó 3;

X es O o S;

R<sub>25</sub> es hidrógeno o

5



10

donde

15

R<sub>27</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>26</sub> es hidrógeno, alcoxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está insaturado o saturado;

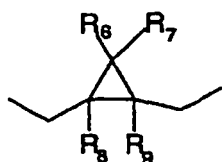
20

-B- es un grupo seleccionado entre (a) - (e):

(a) -(CR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>)<sub>m</sub>-

(b)

25



30

(c)

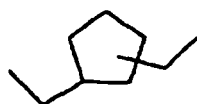
35



40

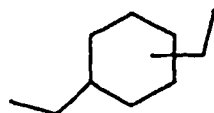
(d)

45



(e)

50



55

donde

m es 3, 4, 5 ó 6;

60

cada R<sub>21</sub> y R<sub>22</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o

-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>OH donde a es 0, 1 ó 2;

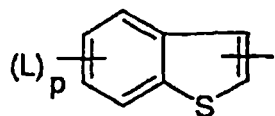
cada uno de R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> con la condición de que cuando R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, R<sub>9</sub> no sea alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

65

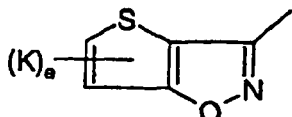
# ES 2 275 853 T3

R es un grupo seleccionado entre (a) - (c):

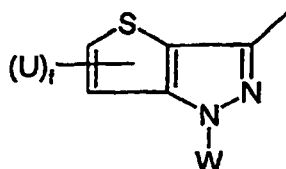
a)



b)



c)



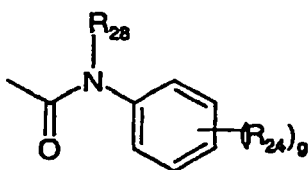
donde

cada L es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o trifluorometilo;

cada U es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CHO, halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OH, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> donde b es 1 ó 2;

cada K es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CHO, halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OH, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> donde b es como se ha definido anteriormente;

W es hidrógeno o



donde R<sub>28</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada R<sub>24</sub> es independientemente trifluorometilo,

trifluorometoxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno; y

g es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2;

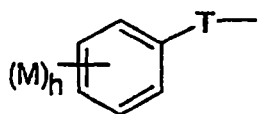
e es 0, 1 ó 2;

f es 0, 1 ó 2;

R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado entre (a) - (t):

(a)

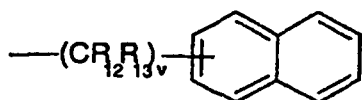
5



10

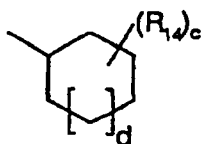
(b)

15



(c)

20



25

(d)

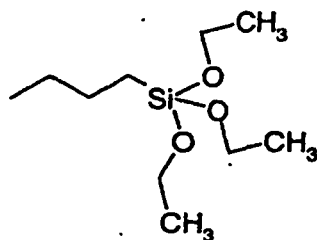
30



35

(e)

40



45

(f) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>

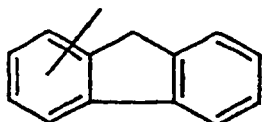
50

(g) -(CR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>)<sub>s</sub>-CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

55

(h)

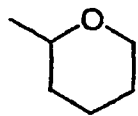
60



65

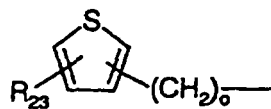
(i)

5



(j)

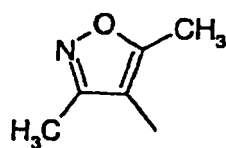
10



15

(k)

20



25

(l)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$

(m)  $-(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_r-\text{Oalquilo C}_1-\text{C}_2$

30

(n)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$

(o)  $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_q\text{CZ}_3$

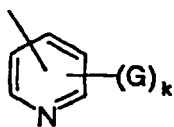
35

(p)  $-\text{CO}_2\text{Ph}$

(q)  $-\text{COCV}_3$

(r)

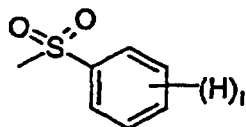
40



45

(s)

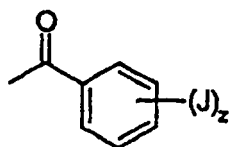
50



55

(t)

60



donde

65

-T- se selecciona entre (i) o (ii):

(i)  $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_u-$

## ES 2 275 853 T3

donde

u es 0, 1 ó 2; y

5 cada  $R_{10}$  y  $R_{11}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

(ii)

10



cada M, G, H y J se selecciona independientemente entre:

15

(1) hidrógeno;

(2) halógeno;

20

(3) alquilo  $C_1-C_6$ ;

(4) alcoxi  $C_1-C_6$ ;

(5) fenoxi;

25

(6) fenilo;

(7) trifluorometilo;

(8) trifluorometoxi;

30

(9)  $-CO_2-R_{19}$  donde  $R_{19}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

(10)  $-CO$ alquilo  $C_1-C_6$ ;

35

(11) hidroxil;

(12)  $-(CH_2)-OR_{20}$  donde  $R_{20}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

40

(13)  $-C(CH_2)CH_3$ ;

(14)  $-NO_2$ ;

(15)  $-SCH_3$ ;

45

(16) benciloxi; y

(17)  $-CN$ ;

50

cada  $R_{12}$  y  $R_{13}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

v es 0 ó 1;

$R_{14}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

55

c es 0, 1 ó 2;

d es 0 ó 1;

60

cada  $R_{15}$  y  $R_{16}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

s es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

65

o es 1 ó 2;

cada  $R_{17}$  y  $R_{18}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o

## ES 2 275 853 T3

CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

r es 2 ó 3;

5 cada R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> es independientemente hidrógeno o

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

10 R<sub>23</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

Z es cloro o flúor;

q es 0 ó 1;

15 V es cloro o flúor; y

h, k, l, y z son 0, 1, 2 ó 3.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es O, Y es NH y -B- es un grupo (a).

20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sub>2</sub> es un grupo (a).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que m es 4, M es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo y T es (i) donde u es 0 ó 1.

25 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sub>2</sub> es un grupo (c).

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que m es 4, d es 1 y R<sub>14</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es O, Y es NH y -B- es un grupo (b).

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R<sub>2</sub> es un grupo (a).

35 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> son hidrógeno; M es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, y T es 0 ó 1.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R<sub>2</sub> es un grupo (c).

40 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub> son hidrógeno, d es 1 y R<sub>14</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

12. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-(4-metoxi-fenil)-3-[4-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-butil]-urea.

45 13. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-p-tolil-3-[4-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-butil]-urea.

14. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-{4-[4-(2,6-difluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-p-tolil-urea.

50 15. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-{4-[4-(2-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-(4-cloro-fenil)-urea.

16. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-(4-acetil-fenil)-3-[4-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-il)-butil]-urea.

17. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-(4-etoxi-fenil)-3-[4-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-il)-butil]-urea.

60 18. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-(4-etoxi-fenil)-3-[4-[4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-butil]-urea.

19. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-{4-[4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-butil}-3-(2-fluoro-fenil)-urea.

65 20. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-{4-[4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-butil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea.



## ES 2 275 853 T3

21. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-{4-[4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-butil}-3-(4-metoxi-fenil)-urea.

22. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-(3-imidazol-1-il-propil)-3-((1R, 2R)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil)-urea.

23. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar afecciones o trastornos del sistema nervioso central, donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona entre trastornos psicóticos, dependencia de sustancias, abuso de sustancias, trastornos discinéticos, demencia, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del ritmo circadiano, trastornos del estado de ánimo y náuseas.

24. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar la Esquizofrenia.

25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable junto con uno o más antagonistas del receptor D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> o 5HT de dopamina.

27. Una composición farmacéutica de depósito, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto contiene un grupo hidroxilado o un grupo amino acilado.

28. La composición farmacéutica de depósito de la reivindicación 27, en la que el grupo hidroxilado está acilado, o el grupo amino está acilado con un grupo alcanóilo (C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub>) o un grupo alcocarbonilo (C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub>).

29. La composición de la reivindicación 25 que contiene un aceite farmacéuticamente aceptable.

30. La composición de la reivindicación 28, en la que el aceite se selecciona entre el grupo que consiste en aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de semilla soja, aceite de oliva y ésteres sintéticos de ácidos grasos y alcoholes y polifuncionales.

31. La composición farmacéutica de depósito de la reivindicación 28, donde dicha composición proporciona un efecto antipsicótico de larga duración después de la inyección en un mamífero.

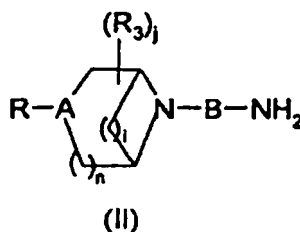
32. La composición farmacéutica de depósito de la reivindicación 29, donde dicha composición proporciona un efecto antipsicótico de larga duración después de la inyección en un mamífero.

33. La composición farmacéutica de depósito de la reivindicación 30, donde dicha composición proporciona un efecto antipsicótico de larga duración después de la inyección en un mamífero.

34. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que uno o más de los átomos contenidos en él es un radionúclido.

35. Un compuesto de la reivindicación 1 donde R es un grupo (a) con un <sup>14</sup>C radiomarcado en la posición 3 del sistema de anillos de benzo[b]tiofeno, L es trifluorometilo, p es 1, R<sub>3</sub> es hidrógeno, n es 1, i es 0 y A es N.

36. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es N, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que R, R<sub>3</sub>, j, n, i, B y A son como se han definido en la fórmula I de la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (III)

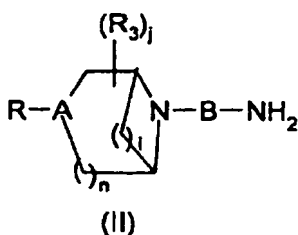


en la que X y R<sub>2</sub> son como se han definido en la fórmula I de la reivindicación 1.

ES 2 275 853 T3

37. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I en la que Y es O que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

5

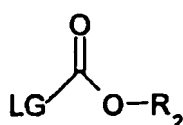


10

15 en la que R, R<sub>3</sub>, j, n, i, B y A son como se han definido en la fórmula I de la reivindicación 1

con un compuesto de fórmula IV

20



25

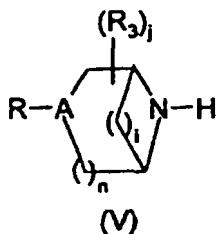
(IV)

en la que "LG" es un grupo saliente adecuado seleccionado entre bromo, cloro o yodo y R<sub>2</sub> es como se ha definido en la fórmula I de la reivindicación 1.

30

38. Un proceso para preparar compuestos de fórmula I que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)

35



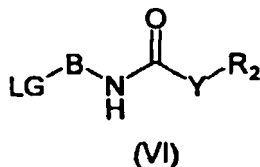
40

en la que R<sub>3</sub>, j, R, A, i y n son como se han definido en la fórmula I de la reivindicación 1

45

con un compuesto de fórmula (VI)

50



55

en la que "LG" es un grupo saliente seleccionado entre cloro, bromo, yodo o mesilo y B, Y y R<sub>2</sub> son como se han definido en la fórmula I de la reivindicación 1.

60

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es un grupo (a).

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es un grupo (b).

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es un grupo (c).

65

42. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar la disfunción renal.