

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 669**

51 Int. Cl.:

C07D 211/20 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 211/26 (2006.01)

C07D 211/32 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07C 211/52 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2014 PCT/FR2014/051149**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14195593**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2014 E 14806879 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 3004058**

54 Título: **Compuestos inhibidores de la acetilcolinesterasa y agonistas de los receptores serotoninérgicos 5HT4, con efecto paramnesiante, sus procedimientos de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:
05.06.2013 FR 1355155

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2021

73 Titular/es:
**UNIVERSITÉ DE CAEN (100.0%)
Esplanade de la Paix
14000 Caen, FR**

72 Inventor/es:
**DALLEMAGNE, PATRICK;
ROCHAIS, CHRISTOPHE;
LECOUTEY, CÉDRIC;
BOULOUARD, MICHEL y
FRERET, THOMAS**

74 Agente/Representante:
CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 808 669 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

Compuestos inhibidores de la acetilcolinesterasa y agonistas de los receptores serotoninérgicos 5HT₄, con efecto paramnesiante, sus procedimientos de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 3-(piperidin-4-il)-1-(4'-amino-fenil)propan-1-ona, así como a su utilización como medicamento con efecto paramnesiante en el tratamiento de las enfermedades neurológicas con déficits mnésicos.

10 La presente invención ha permitido constatar de forma inesperada que unos compuestos mixtos inhibidores catalíticos y periféricos de acetilcolinesterasa periférica y agonistas del receptor de la serotonina de tipo 5-HT₄ poseen unas actividades paramnesiantes y, en particular, "anti-Alzheimer".

15 Numerosas patologías y accidentes pueden causar un síndrome amnésico:

- las amnesias progresivas asociadas a las demencias tales como, entre otras, la enfermedad de Alzheimer (MA) y las demencias vasculares;
- los traumatismos craneales (amnesia postraumática permanente o temporal);
- los accidentes vasculares cerebrales;
- el síndrome de Korsakoff;
- los tumores o lesiones cerebrales;
- otras causas relacionadas con enfermedades recurrentes y de larga duración tales como la epilepsia.

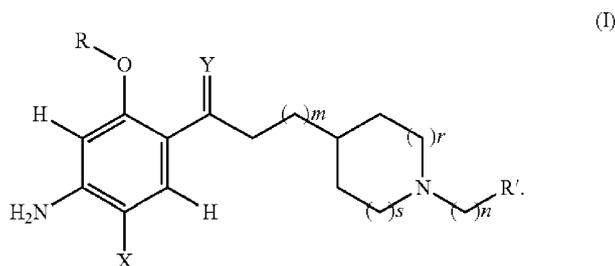
20 La MA se ha convertido en la 4ª causa de muerte en los países industrializados y actualmente ninguno de los medicamentos en el mercado parece ser capaz de ejercer un efecto curativo. Se trata en efecto en la mayoría de ellos de inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) cuya eficacia sigue siendo bastante baja y la tolerancia mediocre. Parece necesario en la actualidad asociar a este efecto sintomático un efecto curativo con unos compuestos de acción múltiple (Multi Target Directed Ligands o MTDL).

35 Actualmente se están estudiando diferentes MTDL que tienen por objetivo la MA. Sin embargo, ninguno de estos estudios ha asociado aún dentro de una misma estructura una actividad anti-AChE y una actividad agonista 5-HT₄, incluso si unos inhibidores de AChE y unos agonistas 5-HT₄,ⁱ independientemente unos de los otros o en asociaciónⁱⁱ han demostrado unas propiedades paramnesiantes. Ahora bien, esta dualidad de efecto parece extremadamente prometedora en el marco de una quimioterapia MTDL de la MA. En efecto, este enfoque puede permitir ejercer con un solo principio activo un efecto sintomático, relacionado con la restauración de la transmisión colinérgica por la acción inhibitoria catalítica de AChE,ⁱⁱⁱ así como un doble efecto potencialmente curativo. Esto último se debería por un lado a la promoción de la escisión no amiloidogénica del precursor de la proteína β -A y, por consiguiente, a la formación de la proteína sAPP α neurotrófica, en relación con un efecto agonista 5-HT₄.^{iv} Este efecto curativo sería, por otro lado, atribuible asimismo a la inhibición de una segunda función recientemente identificada para AChE, la de promover la agregación amiloide por interacción entre la proteína β -A y un sitio periférico de la enzima.

50 La presente invención se refiere al desarrollo de nuevos medicamentos capaces de expresar, en particular a través a la vez de la inhibición catalítica y periférica de la acetilcolinesterasa y un agonismo con respecto a los receptores de la serotonina 5-HT₄, un verdadero efecto paramnesiante y constituye por lo tanto una nueva oportunidad de tratar, entre otros, la enfermedad de Alzheimer. Se ha descubierto que unos compuestos de fórmula (I) como los definidos a continuación responden a dicho objetivo.

55 Según les consta a los inventores, los compuestos de fórmula (I) definidos a continuación nunca han sido descritos y forman parte de la invención a título de productos novedosos. Dichos compuestos de fórmula (I) tienen un mecanismo de acción original que mezcla al mismo tiempo la inhibición catalítica y periférica de la AChE y la estimulación de los receptores 5-HT₄. La originalidad de este mecanismo de acción para combatir, entre otros, la enfermedad de Alzheimer forma asimismo parte de la invención.

60 Así, según un primero de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



tal como se define en las reivindicaciones.

5 Como se desprende de los ejemplos siguientes, los compuestos de fórmula (I) según la invención presentan unas propiedades particularmente interesantes con respecto a los síntomas mnémicos de la enfermedad de Alzheimer entre otros.

10 Según un modo de realización, en la fórmula (I), X representa un átomo de halógeno.

Según otro modo de realización, en la fórmula (I), Y representa un átomo de oxígeno.

Según otro modo de realización, en su fórmula (I), Z representa un grupo metileno o un grupo CH-CH₃.

15 Según otro modo de realización, en su fórmula (I), todos los coeficientes m, n, r y s tienen el valor 1.

Según otro modo de realización, en la fórmula (I), R representa H, CH₃, CH₂CH₃ o CH₂-CH₂F.

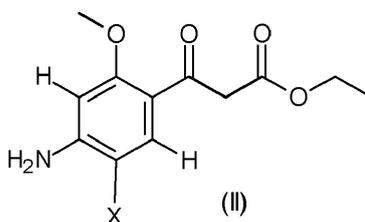
20 Según otro modo de realización, en la fórmula (I), R' representa un radical seleccionado de entre el grupo formado por los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y 4-piperidina.

Según otro modo de realización, en la fórmula (I), R representa un radical metilo y R' un radical cicloalquilo de C₄-C₇.

25 La invención comprende asimismo varios procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I).

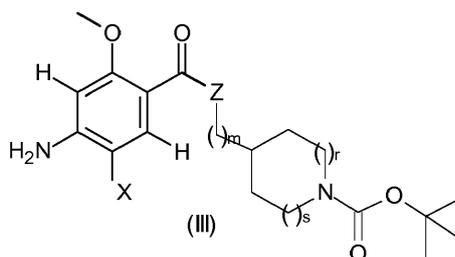
La presente descripción se refiere por lo tanto también a un primer procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R = CH₃, Y = O y Z, X, m, n, r, s y R' tienen los significados indicados anteriormente para la fórmula (I), en el que

30 a) se hace reaccionar carbonildiimidazol, y después manolato de etilo de potasio en tetrahidrofurano en presencia de cloruro de magnesio con un ácido 4-amino-2-metoxibenzoico para obtener un compuesto de fórmula general (II)



35 fórmula en la que X tiene el mismo significado que el indicado para la fórmula (I);

40 b) se hace reaccionar el compuesto (II) así obtenido con un 4-(halogenoalquilo)piperidina-1-carboxilato de tercbutilo en dimetilformamida en presencia de carbonato de potasio, y después con hidróxido de potasio en una mezcla etanol/agua para obtener un compuesto de fórmula general (III)



fórmula en la que Z representa un grupo metileno y X, m, r y s tienen los mismos significados que los indicados para la fórmula (I);

- c) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa anterior con ácido trifluoroacético en diclorometano, y después con un halogenuro de alquilo o de 4-alkilpiperidina N-sustituida en presencia de un exceso de carbonato de potasio en dimetilformamida, lo cual permite obtener los compuestos de fórmula (I) deseados.

La descripción se refiere también a un segundo procedimiento, en el que

- a) se hace reaccionar un ácido 4-amino-3-metoxibenzoico con un 4-(aminoalquil)piperidina-1-carboxilato de tercbutilo en presencia de hidroxibenzotriazol, de etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y de trietilamina en dimetilformamida, para obtener unos compuestos de fórmula (III) en la que Z representa un grupo amino secundario y en la que X, m, r y s tienen los significados indicados para la fórmula (I);
- b) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa a) anterior según el protocolo indicado en la etapa c) del primer procedimiento mencionado anteriormente, para obtener los compuestos de fórmula (I) deseados.

La descripción se refiere también a un tercer procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), en cuya fórmula $R = CH_3$, $Y = Z = 0$ y X, m, n, r, s y R' tienen los significados indicados para la fórmula (I), en el que se hace reaccionar un ácido 4-amino-3-metoxibenzoico con un 1-alkil-4(hidroxi)alquilo)piperidina en presencia de carbonildiimidazol y de carbonato de potasio en tetrahidrofurano para obtener el compuesto de fórmula (I) deseado.

La invención se refiere también al compuesto 2-cloro-4-[[2-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]etil]-N-metoxicarbonimidol]-5-metoxianilina.

La invención se refiere también a un cuarto procedimiento de preparación de los compuestos en cuya fórmula (I) $R = H$ y X, Y, m, n, r, s y R' tienen los significados indicados para la fórmula (I), caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I) en cuya fórmula R representa un grupo metilo, con cloruro de aluminio en presencia de yoduro de sodio en acetonitrilo, para obtener el compuesto de fórmula (I) deseado.

La invención se refiere también a un quinto procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) en cuya fórmula R representa un radical alquilo de C1-C3, en cadena recta o ramificada, que puede llevar uno o varios átomos de flúor, teniendo X, Y, m, n, r, s y R' los significados indicados para la fórmula (I), caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I), en el que $R = H$ y X, Y, m, n, r, s y R' tienen los significados indicados anteriormente para la fórmula (I), con un halogenuro o un tosilato de alquilo de C1-C3, en cadena recta o ramificada, que puede llevar uno o varios átomos de flúor, en presencia de carbonato de potasio, en un disolvente apropiado.

La invención se refiere también a un sexto procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente en la que Y es un grupo oxima eventualmente O-sustituido, siendo X, m, n y R' tales como los indicados para fórmula (I), caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto en cuya fórmula (I) X, m, n y R' tienen los significados indicados anteriormente e $Y = O$, con una sal de hidroxilamina O-sustituida en presencia de carbonato de calcio en una mezcla etanol/agua, para obtener el compuesto de fórmula (I) deseado.

La descripción se refiere también a un compuesto de fórmula (II) obtenido al final de la etapa a) del primer procedimiento de preparación mencionado anteriormente y a un compuesto de fórmula (III) obtenido al final de la etapa b) de este mismo procedimiento de preparación.

La invención se refiere por último a una composición farmacéutica tal como la definida en las reivindicaciones.

Según un primer aspecto de la invención, la composición, que acaba de ser definida, comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto de la invención, el (los) compuestos de fórmula (I), que contienen la composición, es (son)

unas sales farmacéuticamente aceptables.

Según otro aspecto de la invención, la composición contiene por lo menos un principio activo que tiene una acción inhibitoria de la acetilcolinesterasa y seleccionado de entre el grupo formado por:

- 5 a) la 1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina
- b) la (RS)-2-[(1-bencil-4-piperidil)metil-5,6-dimetoxi-2,3-dihidroinden-1-ona
- 10 c) el (S)-N-etil-N-metil-3-[(1-dimetilamino)etil]-fenil carbamato, y
- d) el (4aS, 6R, 8aS)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef] [2] benzazepin-6-ol

15 Según otro aspecto de la invención, la composición contiene por lo menos un agonista parcial de los receptores 5-HT4 seleccionado de entre el grupo formado por:

- a) la 1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-2-[1-butil-4-piperidil]propan-1 ona,
- 20 b) la N-(2-(4-(3-(4-amino-5-cloro-3-metoxifenil)-3-oxipropil)piperidin-1-il)etil)metano sulfonamida,

estando dicho agonista en una proporción comprendida entre 10/90 y 90/10 con respecto al (a los) principios activos constituidos por lo menos por un compuesto tal como el definido en las reivindicaciones.

Según otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica está destinada a ser administrada a unos mamíferos y tiene un efecto paramnesiante utilizable en enfermedades neurológicas con déficit de memoria.

Según otro aspecto de la invención, la composición se puede utilizar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano.

30 La composición se puede utilizar a unas dosis diarias de activo o activoss de fórmula (I) comprendidas entre 1 y 20 mg/kg de peso corporal del mamífero que debe ser tratado, preferentemente de 2 mg/kg.

La composición se puede administrar a unas dosis de 10 a 1000 mg por día, siendo los compuestos de fórmula (I) administrados preferentemente a razón de 0,2 a 2 mg una a cinco veces al día.

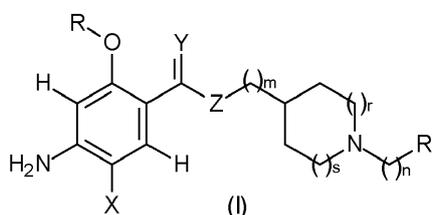
La composición se puede administrar por vía oral, en particular en forma de comprimidos, cápsulas, microcápsulas, polvos, gránulos, jarabes, soluciones o suspensiones tomadas por vía oral o sublingual o por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Según otro aspecto de la invención, el principio activo está acondicionado en forma de una mezcla con unos agentes de dispersión, unos agentes humectantes, unos agentes de puesta en suspensión, unos edulcorantes o unos correctores de sabor.

Según otro aspecto de la invención, la composición se administra por vía parenteral, en forma de suspensión acuosa, de solución salina, de solución estéril o de solución inyectable.

Para comprender mejor el objeto de la invención e ilustrarla de manera no limitativa, se describirán a continuación algunos ejemplos. Para facilitar la identificación de los diversos compuestos ilustrados en los ejemplos, se ha proporcionado, a continuación, una tabla 1 que corresponde a los compuestos de fórmula (I), una tabla 2 que corresponde a los compuestos de fórmula (II) y una tabla 3 que corresponde a los compuestos de fórmula (III) y dando, en cada una de estas tablas, los significados de los diferentes sustituyentes para cada uno de los ejemplos proporcionados en el texto siguiente. Los números que aparecen en estos ejemplos corresponden a los compuestos que llevan respectivamente los mismos números en las tablas anteriores. Los números que aparecen en el texto de la exposición, corresponden a unas referencias utilizadas para la realización de los ejemplos. La figura 1 proporciona los resultados obtenidos en los ratones para la mejora de los rendimientos de memoria.

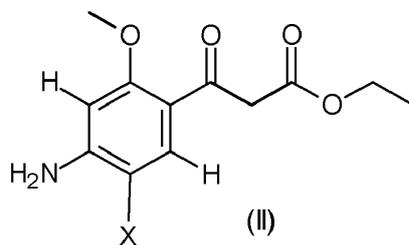
Tabla 1: compuestos de fórmula (I) siguiente



Compuesto	X	Y	Z	m	n	r	s	R	R'
1*	H	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	n-propilo
2*	Br	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	n-propilo
3*	I	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	n-propilo
4	H	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	ciclohexilo
5	F	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	ciclohexilo
6	Cl	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	ciclopropilo
7	Cl	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	ciclobutilo
8	Cl	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	ciclopentilo
9	Cl	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	ciclohexilo
10*	Cl	O	CHCH	1	1	1	1	Me	ciclohexilo
11	Cl	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	2-metilciclohexilo
12	Cl	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	cicloheptilo
13	Cl	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	4-piperidina
14	Br	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	ciclohexilo
15	I	O	CH ₂	1	1	1	1	Me	ciclohexilo
16	Cl	O	CH ₂	1	2	1	1	Me	ciclohexilo
17*	Cl	O	NH	1	1	1	1	Me	ciclohexilo
18*	Br	O	NH	1	1	1	1	Me	ciclohexilo
19*	I	O	NH	1	1	1	1	Me	ciclohexilo
20*	Cl	O	O	1	1	1	1	Me	ciclohexilo
21	Cl	O	CH ₂	1	1	1	1	H	ciclohexilo
22	Cl	O	CH ₂	1	1	1	1	Et	ciclohexilo
23	Cl	O	CH ₂	1	1	1	1	F (CH ₂) ₂	ciclohexilo
24	Cl	N-OMe	CH ₂	1	1	1	1	Me	ciclohexilo

*: No cubierto por la invención

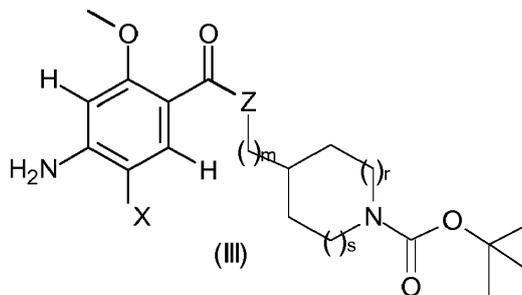
Tabla 2: compuestos de fórmula (II)



5

Compuesto nº	X
25	H
26	F
27	Cl
28	Br
29	I

Tabla 3: compuestos de fórmula (III)



10

Compuesto nº	X	Z	m	r	s
30	H	CH ₂	1	1	1
31	Cl	CHCH ₃	1	1	1
32	F	CH ₂	1	1	1
33	Br	CH ₂	1	1	1

Compuesto nº	X	Z	m	r	s
34	I	CH ₂	1	1	1
35	Br	NH	1	1	1
36	I	NH	1	1	1

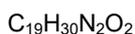
Referencias para la realización de los ejemplos:

- 5 ¹ Eustache, F., Desgranges, B. Concepts et modèles en neuropsychologie de la mémoire. (2003). En Meulemans, T., Desgranges, B., Adam, S., Eustache, F. (eds.). Evaluation et prise en charge des troubles mnésiques. Marseille: Solal.
- ¹ Mingaud F., Mormede C., Etchamendy N., Mons N., Niedergang B., Wietrzych M., Pallet V., Jaffard R., Krezel W., Higuere P., Marighetto A., 2008 J. Neurosci. 28, 279-291.
- 10 ¹ Levallet G, Hotte M, Boulouard M, Dauphin F (2009) Psychopharmacology (Berl). 202:125-39.
- ¹ Moser, P.C., Bergis, O.E., Jegham, S., Lothead, A., Duconseille, E., Terranova, J.P. J Pharmaco Exp Ther 2002; 302:731-741.
- 15 ¹ Birks, J. Cochrane Database Syst. Rev. 2006, CD005593.
- ¹ Lezoualc'h, F. Exp. Neurol. 2007, 205, 325-329.
- 20 ¹ Holzgrabe, U.; Kapkova, P.; Alptuzun, V.; Scheiber, J.; Kugelmann, E. Expert Opin. Ther. Targets 2007, 11, 161-179.
- ¹ Clark, R. D.; Eglen, R.; Jahangir, A.; Miller, A. B.; Gardner, J. O. PCT Int. Appl. 1994, WO9427965
- 25 ¹ Sonda, S.; Kawahara, T.; Murozono, T.; Sato, N.; Asano, K.; Haga, K. Bioorg. Med. Chem. 2003, 11(19), 4225-4234
- ¹ Yang, W.; Ruan, Z.; Wang, Y.; Van Kirk, K.; Ma, Z.; Arey, B. J.; Cooper, C. B.; Seethala, R.; Feyen, J. H. M.; Dickson Jr, J. K. J. Med. Chem. 2009, 52 (4), 1204 -1208
- 30 ¹ Kaspi, J.; Lerman, O.; Arad, O.; Alnabari, M.; Sery, Y. Eur. Pat. Appl. 2004, 1386607

Ejemplo 1 (no cubierto por la invención)

35 1-(4-amino-2-metoxifenil)-3-[1-butil-4-piperidil]propan-1-ona

A 184 mg de 4-[3-(4-amino-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,51 mmol) en solución en 1 ml de DCM se añade 1 ml de TFA. El medio de reacción se agita a TA durante 15 minutos y después se concentra en un evaporador rotativo a presión reducida. El residuo se recoge en NaHCO₃ saturado y luego se extrae 3 veces con AcOEt. Las fases orgánicas se agrupan y después se lavan con salmuera. La fase orgánica se seca a continuación y se concentra para obtener 42 mg de producto desprotegido. Este se introduce directamente en la reacción de alquilación solubilizándolo en 3 ml de DMF al que se añaden 28 mg de K₂CO₃ (0,21 mmol) y 20 µl de yodobutano (0,18 mmol). El nuevo medio de reacción se coloca a 110°C durante 2 h. Después de la dilución en AcOEt, la mezcla se lava 4 veces con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y después se concentra. El residuo obtenido se purifica sobre columna de gel de sílice (DCM/AcOEt 10/0 a 0/10 y después MeOH al 5%). El producto obtenido se obtiene con un rendimiento del 22%.



50 PF = 80°C

RMN ¹H (CDCl₃): 0,89 (t, J = 7,3Hz, 3H, CH₃), 1,27 (m, 5H, 3 CH, CH₂BUT), 1,45 (m, 2H, CH₂BUT), 1,56 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,85 (m, 2H, 2 CHN), 2,27 (m, 2H, CH₂N), 2,90 (m, 4H, CH₂, 2 CHN), 3,83 (s, 3H, CH₃), 4,03 (s, 2H, NH₂), 6,13 (d, J = 2,0Hz, 1H, H_{Ar}), 6,24 (dd, J = 8,7Hz, J = 2,0Hz, 1H, H_{Ar}), 7,69 (d, J = 8,7Hz, 1H, H_{Ar}).

55 IR (KBr, cm⁻¹): 3438,2, 3255,4, 3228,4, 2952,1, 2926,8, 2932,8, 2856,9, 1726,5, 1640,7, 1594,1, 1468,1, 1434,3, 1272,4, 1259,8, 1212,6, 1177,1, 1030,2.

Ejemplo 2 (no cubierto por la invención)

60 1-(4-amino-5-bromo-2-metoxifenil)-3-[1-butil-4-piperidil]propan-1-ona

El compuesto 3 se prepara según el procedimiento del ejemplo 1 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

4-[3-(4-amino-5-bromo-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 90 mg (0,19 mmol)
 Ácido trifluoroacético: 1 ml
 DCM: 1 ml
 yodobutano: 26 μ l (0,23 mmol)
 K₂CO₃: 34 mg (0,25 mmol)
 DMF: 4 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 50% y se presenta en forma de un polvo amarillo pálido.

Tiene las características siguientes:

C₁₉H₂₉BrN₂O₂

Pf = 205°C

RMN ¹H (CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,3Hz, 3H, CH₃), 1,29 (m, 5H, 3 CH, CH₂BUT), 1,48 (m, 2H, CH₂BUT), 1,58 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,89 (m, 2H, 2 CHN), 2,31 (m, 2H, CH₂N), 2,91 (m, 4H, CH₂, 2 CHN), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,55 (s, 2H, NH₂), 6,27 (s, 1H, H_{Ar}), 7,93 (s, 1H, H_{Ar}).

IR (KBr, cm⁻¹): 3436,2, 3255,8, 3156,4, 2961,4, 2932,8, 2873,5, 2633,0, 2516,0, 1725,7, 1655,3, 1619,3, 1584,6, 1461,4, 1417,0, 1300,1, 1253,4, 1216,2, 1179,2, 1044,2.

Ejemplo 3 (No cubierto por la invención)

1-(4-amino-5-yodo-2-metoxifenil)-3-[1-butil-4-piperidil]propan-1-ona

El compuesto 4 se prepara según el procedimiento del ejemplo 1 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

4-[3-(4-amino-5-yodo-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 124 mg (0,25 mmol)
 Ácido trifluoroacético: 1 ml
 DCM: 1 ml
 yodobutano: 28 μ l (0,25 mmol)
 K₂CO₃: 37 mg (0,27 mmol)
 DMF: 4 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 45% y se presenta en forma de un polvo amarillo pálido.

Tiene las características siguientes:

C₁₉H₂₉IN₂O₂

Pf = 130°C

RMN ¹H (CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,8Hz, 3H, CH₃), 1,27 (m, 5H, 3 CH, CH₂BUT), 1,47 (m, 2H, CH₂BUT), 1,59 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,87 (m, 2H, 2 CHN), 2,29 (m, 2H, CH₂N), 2,91 (m, 4H, CH₂, 2 CHN), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,49 (s, 2H, NH₂), 6,25 (s, 1H, H_{Ar}), 8,11 (s, 1H, H_{Ar}).

IR (KBr, cm⁻¹): 3453,8, 3342,7, 3209,3, 2952,1, 2927,6, 2860,0, 1621,7, 1577,9, 1468,1, 1450,2, 1412,1, 1262,9, 1216,4, 1177,1, 1040,6.

Ejemplo 4

1-(4-amino-2-metoxifenil)-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona

El compuesto 4 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 1 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

4-[3-(4-amino-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 310 mg (0,86 mmol)
 Ácido trifluoroacético: 2 ml
 DCM: 2 ml
 (yodometil)ciclohexano: 87 μ l (0,63 mmol)
 K₂CO₃: 102 mg (0,74 mmol)

DMF: 5 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 39% y se presenta en forma de un polvo amarillo.

5 Tiene las características siguientes:

PF = 90°C

$C_{22}H_{34}NO_2$

10

RMN 1H ($CDCl_3$): 0,87 (m, 2H, 2 CH), 1,18 (m, 6H, 6 CH), 1,47 (m, 1H, CH), 1,64 (m, 7H, 5 CH, CH_2), 1,75 (m, 2H, 2 CH), 1,81 (m, 2H, 2 CHN), 2,08 (d, J = 7,1Hz, 2H, CH_2N), 2,85 (m, 2H, 2 CHN), 2,90 (m, 2H, CH_2), 3,82 (s, 3H, CH_3), 4,09 (s, 2H, NH_2), 6,16 (d, J = 2,0Hz, 1H, H_{Ar}), 6,25 (dd, J = 8,5Hz, J = 2,0Hz, 1H, H_{Ar}), 7,70 (d, J = 8,5Hz, 1H, H_{Ar}).

15

IR (KBr, cm^{-1}): 3447,7, 3366,5, 3245,1, 2922,8, 2847,0, 2809,3, 2770,5, 1590,7, 1601,8, 1508,7, 468,1, 1448,3, 1429,4, 1347,3, 1310,9, 1272,3, 1257,2, 1218,0, 1206,9, 1134,0, 1122,8, 1031,4, 823,1.

20 Ejemplo 5

1-(4-amino-5-fluoro-2-metoxifenil)-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona

A 72 mg de 4-[3-(4-amino-5-fluoro-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,19 mmol) en solución en 1 ml de DCM se añade 1 ml de TFA. El medio de reacción se agita a TA durante 15 minutos y después se concentra en el evaporador rotativo a presión reducida. El residuo se disuelve en 3 ml de DMF a los que se añaden 262 mg de K_2CO_3 (1,89 mmol) y 35 μ l de yodometilciclohexano (0,25 mmol). El nuevo medio de reacción se coloca a 110°C durante 3 h. Después de la dilución en AcOEt, la mezcla se lava 4 veces con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y después se concentra. El residuo obtenido se purifica sobre columna de gel de sílice (gradiente de elución: DCM/AcOEt 10/0 a 0/10, y después DCM + Et_3N al 2%). El producto esperado se obtiene con un rendimiento del 56%.

30

Aspecto: sólido amarillo

PF = 97°C

35

$C_{22}H_{33}FN_2O_2$

RMN 1H ($CDCl_3$): 0,86 (m, 2H, 2 CH), 1,20 (m, 6H, 6 CH), 1,48 (m, 1H, CH), 1,64 (m, 7H, 5 CH, CH_2), 1,74 (m, 2H, 2 CH), 1,82 (m, 2H, 2 CHN), 2,08 (d, J = 7,1Hz, 2H, CH_2N), 2,85 (m, 2H, 2 CHN), 2,91 (m, 2H, CH_2), 3,84 (s, 3H, CH_3), 4,14 (s, 2H, NH_2), 6,27 (d, J_{H-F} = 7,1Hz, 1H, H_{Ar}), 7,55 (d, J_{H-F} = 12,2Hz, 1H, H_{Ar}).

40

IR (KBr, cm^{-1}): 3352,5, 3220,5, 2921,4, 2849,5, 2801,2, 2768,3, 1626,5, 1601,8, 1520,8, 1467,2, 1449,7, 1428,3, 1357,0, 1310,9, 1250,5, 1207,2, 1171,0, 1148,3, 1028,9, 823,8.

45 Ejemplo 6

1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-3-[1-(ciclopropilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona

El compuesto 6 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 5 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

50

4-[3-(4-amino-5-cloro-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 159 mg (0,40 mmol)

Ácido trifluoroacético: 2 ml

DCM: 2 ml

55

(yodometil)ciclopropano: 43 mg (0,48 mmol)

K_2CO_3 : 553 mg (4,00 mmol)

DMF: 4 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 39% y se presenta en forma de un polvo amarillo.

60

PF = 162°C

$C_{19}H_{27}ClN_2O_2$

RMN 1H (CD_3OD): 0,18 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 0,94 (m, 1H), 1,34 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,89 (s, 3H, CH_3), 6,31 (s, 1H, H_{Ar}), 7,51 (s, 1H, H_{Ar}).

65

IR (KBr, cm^{-1}): 3466,5, 3349,8, 2923,7, 2849,4, 2804,8, 2779,7, 1644,0, 1621,5, 1586,4, 1500,8, 1465,2, 1419,9, 1376,9, 1313,2, 1252,0, 1215,3, 1177,9, 1118,6, 825,7.

5 Ejemplo 7

1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-3-[1-(ciclobutilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona

10 El compuesto 7 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 5 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

4-[3-(4-amino-5-cloro-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 159 mg (0,40 mmol)
 Ácido trifluoroacético: 2 ml
 DCM: 2 ml
 15 (yodometil)ciclobutano: 34 μl (0,30 mmol)
 K_2CO_3 : 45 mg (4,00 mmol)
 DMF: 4 ml

20 El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 45% y se presenta en forma de un polvo amarillo.

PF = 143°C

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2$

25 RMN ^1H (CDCl_3): 1,25 (m, 3H, 3 CH), 1,57 (m, 2H, CH_2), 1,78 (m, 8H, 4 CH_{BUT} , 2 CH, 2 CHN), 2,06 (m, 2H, 2 CH_{BUT}), 2,37 (d, J = 6,6 Hz, 2H, CH_2N), 2,54 (m, 1H, CH_{BUT}), 2,83 (m, 2H, 2 CHN), 2,90 (m, 2H, CH_2), 3,85 (s, 3H, CH_3), 4,42 (s, 2H, NH_2), 6,25 (s, 1H, H_{Ar}), 7,78 (s, 1H, H_{Ar}).

30 IR (KBr, cm^{-1}): 3484,7, 3226,9, 2923,5, 2852,3, 2804,8, 2763,1, 1642,3, 1623,5, 1574,6, 1453,8, 1420,7, 1397,2, 1306,3, 1257,4, 1214,1, 1175,4, 1011,2, 830,4.

Ejemplo 8

1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-3-[1-(ciclopentilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona

35 El compuesto 8 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 1 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

40 4-[3-(4-amino-5-cloro-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 134 mg (0,34 mmol)
 Ácido trifluoroacético: 2 ml
 DCM: 2 ml
 (yodometil)ciclopentano: 57 mg (0,27 mmol)
 K_2CO_3 : 41 mg (0,29 mmol)
 45 DMF: 3 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 35% y se presenta en forma de un polvo amarillo.

PF = 142°C

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$

50 RMN ^1H (CDCl_3): 1,21 (m, 5H, 2 CH_{PENT} , 3 CH), 1,50 (m, 2H, 2 CH_{PENT}), 1,60 (m, 6H, 2 CH_{PENT} , CH_2 , 2 CH), 1,76 (m, 2H, 2 CH_{PENT}), 1,86 (m, 2H, 2 CHN), 2,05 (m, 1H, CH_{PENT}), 2,24 (d, J = 7,1 Hz, 2H, CH_2N), 2,90 (m, 4H, CH_2 , 2 CHN), 3,85 (s, 3H, CH_3), 4,44 (s, 2H, NH_2), 6,26 (s, 1H, H_{Ar}), 7,79 (s, 1H, H_{Ar}).

55 IR (KBr, cm^{-1}): 3485,6, 3332,1, 2936,2, 2923,8, 2860,0, 2799,7, 2768,0, 1643,8, 1622,7, 1599,5, 1574,2, 1453,4, 1421,6, 1310,5, 1266,0, 1214,2, 1175,8, 1018,4, 831,0.

Ejemplo 9

1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona

60 El compuesto 9 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 1 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

65 4-[3-(4-amino-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 953 mg (2,41 mmol)

ácido trifluoroacético: 2 ml
 DCM: 2 ml
 (bromometil)ciclohexano: 262 µl (1,88 mmol)
 K₂CO₃: 281 mg (2,03 mmol)
 DMF: 4 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 44% y se presenta en forma de un sólido amarillo pálido.

Tiene las características siguientes:

PF = 154°C

C₂₂H₃₃ClN₂O₂

RMN ¹H (CDCl₃): 0,85 (m, 2H, 2 CH), 1,20 (m, 6H, 6 CH), 1,47 (m, 1H, CH), 1,68 (m, 11H, 7 CH, 2 CHN, CH₂), 2,08 (d, J = 6,8Hz, 2H, CH₂N), 2,84 (m, 2H, 2 CHN), 2,89 (m, 2H, CH₂), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,44 (s, 2H, NH₂), 6,26 (s, 1H, H_{Ar}), 7,79 (s, 1H, H_{Ar}).

IR (KBr, cm⁻¹): 3484,8, 3229,8, 2920,7, 2850,0, 2803,0, 2768,0, 1640,7, 1623,0, 1575,0, 1452,8, 1420,9, 1313,8, 1255,6, 1214,3, 1177,2, 1012,7, 831,0.

Ejemplo 10 (No cubierto por la invención)

1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]-2-metilpropan-1-ona

El compuesto 10 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 5 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

4-[3-(4-amino-5-cloro-2-metoxi)-2-metil-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 50 mg (0,12 mmol)
 Ácido trifluoroacético: 500 µl
 DCM: 2 ml
 (bromometil)ciclohexano: 20 µl (0,15 mmol)
 K₂CO₃: 168 mg (1,22 mmol)
 DMF: 1 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 42% y se presenta en forma de un aceite amarillo.

C₂₃H₃₅ClN₂O₂

RMN ¹H (CDCl₃): 0,86 (m, 2H, 2 CH), 1,05 (d, J = 6,8Hz, 3H, CH₃), 1,19 (m, 6H, 6 CH), 1,49 (m, 1H, CH), 1,60 (m, 7H, 5 CH, CH₂), 1,73 (m, 2H, 2 CH), 1,86 (m, 2H, 2 CHN), 2,15 (d, J = 6,6Hz, 2H, CH₂N), 2,85 (m, 2H, 2 CHN), 3,57 (qd, J = 6,8Hz, 1H, CH), 3,81 (s, 3H, CH₃), 4,42 (s, 2H, NH₂), 6,24 (s, 1H, H_{Ar}), 7,67 (s, 1H, H_{Ar}).

IR (KBr, cm⁻¹): 3477,5, 3351,5, 2922,4, 2851,8, 2801,6, 2766,2, 1650,4, 1621,4, 1590,8, 1464,5, 1450,3, 1417,3, 1305,1, 1255,8, 1214,8, 1178,2, 1007,6.

Ejemplo 11

1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-3-[1-[(2-metilciclohexil)metil]-4-piperidil]propan-1-ona

El compuesto 11 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 5 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

4-[3-(4-amino-5-cloro-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 175 mg (0,44 mmol)
 Ácido trifluoroacético: 1,5 ml.
 DCM: 3 ml
 (yodometil)-2-metilciclohexano: 127 mg (0,53 mmol)
 K₂CO₃: 610 mg (4,42 mmol)
 DMF: 4 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 45% y se presenta en forma de un sólido amarillo.

PF = 111°C

C₂₃H₃₅ClN₂O₂

RMN ¹H (CDCl₃): 0,83 (d, J = 7,1Hz, 3H, CH₃), 1,28 (m, 7H, 7 CH), 1,60 (m, 8H, 6 CH, CH₂), 1,66 (m, 2H, 2 CH), 1,86 (m, 2H, 2 CHN), 2,13 (d, J = 6,8Hz, 2H, CH₂N), 2,89 (m, 4H, CH₂, 2 CHN), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,49 (s, 2H, NH₂), 6,27 (s, 1H, H_{Ar}), 7,78 (s, 1H, H_{Ar}).

5 IR (KBr, cm⁻¹): 3482,4, 3336,7, 3209,3, 2921,4, 2850,5, 2803,8, 2771,2, 1640,7, 1618,5, 1585,3, 1466,1, 1453,4, 1421,6, 1310,5, 1253,4, 1215,0, 1180,3, 1018,4.

Ejemplo 12

10 1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-3-[1-(cicloheptilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona

El compuesto 12 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 5 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

15 4-[3-(4-amino-5-cloro-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 152 mg (0,38 mmol)
 Ácido trifluoroacético: 1 ml
 DCM: 2 ml
 (yodometil)cicloheptano: 110 mg (0,46 mmol)
 K₂CO₃: 535 mg (3,84 mmol)
 20 DMF: 4 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 42% y se presenta en forma de un sólido amarillo.

PF = 148°C

25 C₂₃H₃₅ClN₂O₂

RMN ¹H (CDCl₃): 1,12 (m, 2H, 2 CH), 1,50 (m, 18H, CH₂, 16 CH), 1,95 (m, 2H, 2 CHN), 2,15 (m, 2H, CH₂N), 2,89 (m, 4H, CH₂, 2 CHN), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,49 (s, 2H, NH₂), 6,27 (s, 1H, H_{Ar}), 7,78 (s, 1H, H_{Ar}).

30 IR (KBr, cm⁻¹): 3481,0, 3247,7, 2919,6, 2850,2, 2800,8, 2768,1, 1637,6, 1621,7, 1582,3, 1453,6, 1419,5, 1307,1, 1252,8, 1214,4, 1176,1, 1012,6.

Ejemplo 13

35 Diclorhidrato de 1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-3-[1-[(piperidin-4-il)metil]-4-piperidil]propan-1-ona

El intermediario, que conduce al compuesto 13, se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 1 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

40 4-[3-(4-amino-5-cloro-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 212 mg (0,53 mmol)
 Ácido trifluoroacético: 1 ml
 DCM: 2 ml
 4-(yodometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 124 mg (0,38 mmol)
 45 K₂CO₃: 62 mg (0,45 mmol)
 DMF: 4 ml

Este intermediario se obtiene con un rendimiento del 24% y se presenta en forma de un aceite.

50 A continuación, se disuelven 40 mg de este intermediario (0,09 mmol) en 5 ml de EtOH a los que se añaden 300 ml de HCl concentrado. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la solución se concentra en el evaporador rotativo. Se añade tolueno para hacer una mezcla azeotrópica con los restos de agua restantes. El residuo seco obtenido se recoge a continuación en éter etílico y después se filtra. Se obtienen entonces 30 mg de producto esperado con un rendimiento del 80%.

55 PF > 260°C

C₂₁H₃₄Cl₃N₃O₂

60 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,38 (m, 2H, 2 CH), 1,46 (m, 3H, CH, CH₂), 1,63 (m, 2H, 2 CH), 1,76 (m, 2H, 2 CH), 1,96 (m, 2H, 2 CH), 2,11 (m, 1H, CH), 2,81 (m, 6H, 4 CHN, CH₂), 2,91 (m, 2H, CH₂N), 3,22 (m, 2H, 2 CHN), 3,45 (m, 2H, 2 CHN), 3,79 (s, 3H, CH₃), 6,46 (s, 1H, H_{Ar}), 7,53 (s, 1H, H_{Ar}), 9,03 (m, 2H, 2 NH), 10,2 (m, 1H, NH).

65 IR (KBr, cm⁻¹): 3390,0, 3295,6, 3194,0, 2938,4, 2731,7, 1660,0, 1625,1, 1592,8, 1464,5, 1449,1, 1417,2, 1316,4, 1262,8, 1249,0, 1212,0, 1180,4.

Ejemplo 14**1-(4-amino-5-bromo-2-metoxifenil)-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona**

5 El compuesto 14 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 1 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

10 4-[3-(4-amino-5-bromo-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 65 mg (0,19 mmol)
 Ácido trifluoroacético: 1 ml
 DCM: 1 ml
 (bromometil)ciclohexano: 32 µl (0,23 mmol)
 K₂CO₃: 34 mg (0,25 mmol)
 DMF: 4 ml

15 El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 60% y se presenta en forma de un polvo amarillo pálido.

PF = 148°C

20 C₂₂H₃₃BrN₂O₂

RMN ¹H (CDCl₃): 0,87 (m, 2H, 2 CH), 1,20 (m, 6H, 6 CH), 1,48 (m, 1H, CH), 1,60 (m, 7H, 5 CH, CH₂), 1,74 (m, 2H, 2 CH), 1,81 (m, 2H, 2 CHN), 2,09 (d, J = 6,8Hz, 2H, CH₂N), 2,87 (m, 4H, 2 CHN, CH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,51 (s, 2H, NH₂), 6,26 (s, 1H, H_{Ar}), 7,93 (s, 1H, H_{Ar}).

25 IR (KBr, cm⁻¹): 3471,6, 3224,0, 2920,9, 2851,8, 2801,6, 2766,2, 1634,4, 1621,5, 1580,7, 1449,7, 1417,3, 1302,3, 1260,8, 1216,5, 1178,2, 1042,4.

Ejemplo 15**30 1-(4-amino-5-yodo-2-metoxifenil)-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona**

El compuesto 12 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 1 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

35 4-[3-(4-amino-5-yodo-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 110 mg (0,23 mmol)
 Ácido trifluoroacético: 2 ml
 DCM: 2 ml
 (bromometil)ciclohexano: 36 µl (0,26 mmol)
 40 K₂CO₃: 33 mg (0,24 mmol)
 DMF: 2 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 42% y se presenta en forma de un polvo amarillo.

Tiene las características siguientes:

45 PF = 178 - 180°C

C₂₂H₃₃IN₂O₂

50 RMN ¹H (CDCl₃): 0,85 (m, 2H, 2 CH), 1,20 (m, 6H, 6 CH), 1,47 (m, 1H, CH), 1,69 (m, 11H, 7 CH, 2 CHN, 1 CH₂), 2,07 (d, J = 7,1Hz, 2H, CH₂N), 2,84 (m, 2H, 2 CHN), 2,88 (m, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,49 (s, 2H, NH₂), 6,25 (s, 1H, H_{Ar}), 8,11 (s, 1H, H_{Ar}).

55 IR (KBr, cm⁻¹): 3323,7, 3212,5, 2919,4, 2847,4, 2799,7, 2768,1, 1634,4, 1624,9, 1574,7, 1448,8, 1412,1, 1262,9, 1215,3, 1177,1, 1040,6, 834,2.

Ejemplo 16**60 1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-3-[1-(ciclohexiletil)-4-piperidil]propan-1-ona**

El compuesto 16 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 5 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

65 4-[3-(4-amino-5-cloro-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 145 mg (0,37 mmol)
 Ácido trifluoroacético: 2 ml
 DCM: 2 ml

(yodoetil)ciclohexano: 140 mg (0,44 mmol)
 K₂CO₃: 506 mg (3,66 mmol)
 DMF: 5 ml

5 El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 40% y se presenta en forma de un polvo amarillo.

Tiene las características siguientes:

Pf = 170°C

10

C₂₃H₃₅ClN₂O₂

15 RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (m, 2H, 2 CH), 1,20 (m, 7H, 7 CH), 1,36 (m, 2H, CH₂), 1,61 (m, 9H, 7 CH, CH₂), 1,83 (m, 2H, 2 CHN), 2,28 (m, 2H, CH₂N), 2,89 (m, 4H, 2 CHN, CH₂), 3,82 (s, 3H, CH₃), 4,42 (s, 2H, NH₂), 6,23 (s, 1H, H_{Ar}), 7,76 (s, 1H, H_{Ar}).

15

IR (KBr, cm⁻¹): 3480,5, 2921,3, 2851,8, 1639,6, 1624,0, 1575,6, 1453,0, 1420,3, 1383,6, 1306,2, 1256,9, 1213,7, 1174,9, 1022,2, 830,2.

20 Ejemplo 17 (No cubierto por la invención)

4-amino-5-cloro-N-[[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]metil]-2-metoxibenzamida

25 El compuesto 17 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 5 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

4-[[[4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:^{vi} 66 mg (0,17 mmol)

Ácido trifluoroacético: 1 ml

DCM: 2 ml

30

(bromometil)ciclohexano: 39 mg (0,22 mmol)

K₂CO₃: 232 mg (1,68 mmol)

DMF: 3 ml

35 El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 38% y se presenta en forma de un sólido blanco.

35

Tiene las características siguientes:

PF = 154 - 155°C

40

C₂₁H₃₂ClN₃O₂

45 RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (m, 2H, 2 CH), 1,16 (m, 4H, 4 CH), 1,34 (m, 2H, 2 CH), 1,47 (m, 1H, CH), 1,68 (m, 7H, 7 CH), 1,88 (m, 2H, 2 CHN), 2,11 (d, J = 7,1Hz, 2H, CH₂N), 2,89 (m, 2H, 2 CHN), 3,29 (m, 2H, CH₂N), 3,88 (s, 3H, CH₃), 4,35 (s, 2H, NH₂), 6,27 (s, 1H, H_{Ar}), 7,73 (t, J = 5,2Hz, 1H, NH), 8,03 (s, 1H, H_{Ar}).

45

IR (KBr, cm⁻¹): 3399,9, 2925,1, 2853,7, 1621,7, 1593,0, 1536,1, 1497,9, 1453,4, 1418,5, 1313,7, 1256,5, 1212,0, 1145,4, 989,8, 729,5.

50 Ejemplo 18 (No cubierto por la invención)

50

4-amino-5-bromo-N-[[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]metil]-2-metoxibenzamida

55 El compuesto 18 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 1 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

55

4-[[[4-amino-5-bromo-2-metoxi-benzoil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 250 mg (0,56 mmol)

Ácido trifluoroacético: 4 ml

DCM: 4 ml

60

(bromometil)ciclohexano: 68 μL (0,72 mmol)

K₂CO₃: 92 mg (0,66 mmol)

DMF: 6 ml

PF = 162°C

65

C₂₁H₃₂BrN₃O₂

RMN ¹H (CD₃OD): 0,93 (m, 2H), 1,23 (m, 5H), 1,41 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,70 (m, 8H), 2, 21 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H, CH₃), 6,27 (s, 1H, H_{AR}), 7,94 (s, 1H, H_{AR}).

IR (KBr, cm⁻¹): 3450,5, 3406,0, 3319,5, 3195,6, 2918,3, 2847,5, 2763,4, 2417,3, 1634,8, 1593,8, 1543,1, 1496,2, 1463,1, 1448,0, 1309,8, 1255,6, 1210,2, 1179,1, 1134,8, 1041,2, 979,1, 838,9.

Ejemplo 19 (No cubierto por la invención)

4-amino-5-yodo-N-[[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]metil]-2-metoxibenzamida

El compuesto 19 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 5 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

4-[[[(4-amino-5-yodo-2-metoxi-benzoil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: 138 mg (0,28 mmol)
 Ácido trifluoroacético: 1 ml
 DCM: 2 ml
 (bromometil)ciclohexano: 60 mg (0,34 mmol)
 K₂CO₃: 390 mg (2,82 mmol)
 DMF: 3 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 40% y se presenta en forma de un polvo amarillo.

Tiene las características siguientes:

PF = 174°C

C₂₁H₃₂N₃O₂

RMN ¹H (CDCl₃): 0,85 (m, 2H, 2 CH), 1,20 (m, 4H, 4 CH), 1,34 (m, 2H, 2 CH), 1,47 (m, 1H, CH), 1,67 (m, 7H, 7 CH), 1,86 (m, 2H, 2 CHN), 2,10 (d, J = 7,1Hz, 2H, CH₂N), 2,88 (m, 2H, 2 CHN), 3,31 (m, 2H, CH₂N), 3,90 (s, 3H, CH₃), 4,40 (s, 2H, NH₂), 6,27 (s, 1H, H_{AR}), 7,69 (t, J = 4,8Hz, 1H, NH), 8,45 (s, 1H, H_{AR}).

IR (KBr, cm⁻¹): 3451,5, 3407,6, 3313,5, 3196,4, 2916,7, 2845,4, 2792,0, 1636,2, 1582,8, 1551,4, 1490,2, 1446,1, 1408,6, 1302,1, 1267,0, 1211,3, 1182,3, 1143,0, 1043,1, 977,6, 836,4.

Ejemplo 20 (No cubierto por la invención)

[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]metil 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoato

Bajo N₂, a una suspensión de 101 mg de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (0,50 mmol) en 3 ml de THF recién destilado se añaden 89 mg de CDI (0,55 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h, y después una solución de 106 mg de (1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il)metanol (0,50 mmol) en 2 ml de THF recién destilado y después 21 mg de NaH (0,55 mmol). Después de agitar a TA durante un fin de semana, el THF se evapora. El residuo obtenido se recoge en AcOEt, se lava con agua y luego se seca sobre MgSO₄. Después de la concentración, el bruto de reacción se purifica sobre columna de gel de sílice (gradiente de elución: DCM 100% a AcOEt 100%) para obtener el producto esperado con un rendimiento del 31%.

Aspecto: sólido blanco cremoso

Pf = 129°C

C₂₁H₃₁ClN₂O₃

RMN ¹H (CDCl₃): 0,86 (m, 2H, 2 CH), 1,19 (m, 4H, 4 CH), 1,39 (m, 2H, 2 CH), 1,48 (m, 1H, CH), 1,69 (m, 7H, 7 CH), 1,86 (m, 2H, 2 CHN), 2,10 (d, J = 7,1Hz, 2H, CH₂N), 2,88 (m, 2H, 2 CHN), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,08 (d, J = 6,0Hz, 2H, CH₂O), 4,45 (s, 2H, NH₂), 6,29 (s, 1H, H_{AR}), 7,81 (s, 1H, H_{AR}).

IR (KBr, cm⁻¹): 3472,9, 3329,8, 2919,7, 2850,5, 1694,9, 1621,3, 1600,1, 1449,3, 1316,9, 1275,6, 1234,3, 1109,2, 1072,4, 1053,3, 983,4.

Ejemplo 21

1-(4-amino-5-cloro-2-hidroxifenil)-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona

A una solución de 140 mg de 1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona (ejemplo 6, 0,36 mmol) en 10 ml de CH₃CN se añaden 72 mg de AlCl₃ (0,54 mmol) y 81 mg de NaI (0,54 mmol).

El medio de reacción se lleva a continuación a reflujo durante 4 h. Después de la dilución con DCM, la fase orgánica se lava con agua y luego con NaHCO₃ saturado. Después del secado sobre MgSO₄, filtración y concentración, el residuo se purifica sobre gel de sílice (gradiente de elución: DCM a DCM/MeOH (9/1)) para obtener 109 mg de 1-(4-amino-5-cloro-2-hidroxifenilo)-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona con un rendimiento del 81%.

5

Aspecto: sólido amarillo pálido

PF = 124°C

10

C₂₁H₃₁ClN₂O₂

RMN ¹H (CDCl₃): 0,86 (m, 2H, 2 CH), 1,22 (m, 6H, 6 CH), 1,48 (m, 1H, CH), 1,71 (m, 9H, 7 CH, CH₂), 1,85 (m, 2H, 2 CHN), 2,10 (d, J = 6,8Hz, 2H, CH₂N), 2,85 (m, 4H, CH₂, 2 CHN), 4,65 (s, 2H, NH₂), 6,23 (s, 1H, H_{Ar}), 7,61 (s, 1H, H_{Ar}), 12,72 (s, 1H, OH).

15

IR (KBr, cm⁻¹): 3471,8, 3368,2, 2920,9, 2849,0, 2800,3, 2766,4, 1636,8, 1521,4, 1505,8, 1448,7, 1424,0, 1379,3, 1352,3, 1320,5, 1270,7, 1230,6, 1212,4, 1112,0, 812,5.

Ejemplo 22

20

1-(4-amino-5-cloro-2-etoxifenil)-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona

25

A una solución de 37 mg de 1-(4-amino-5-cloro-2-hidroxifenil)-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona (0,10 mmol) en 2 ml de DMF se añaden 27 mg de K₂CO₃ (0,20 mmol) y 8,5 µL de yodoetano (0,11 mmol). El medio de reacción se agita durante 2 h 30 min a 110°C. La solución se diluye a continuación con AcOEt y después se lava 4 veces con una solución de NaCl saturada. La fase orgánica se seca a continuación sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo obtenido se purifica a continuación sobre gel de sílice (preparación: DCM + 2% Et₃N; elución: DCM (9/1)) para obtener 33 mg del producto esperado (rendimiento = 84%) en forma de un sólido blanco.

30

PF = 147°C

C₂₃H₃₅ClN₂O₂

35

RMN ¹H (CDCl₃): 0,81 (m, 2H, 2 CH), 1,20 (m, 6H, 6 CH), 1,44 (t, J = 7,1Hz, 3H, CH₃), 1,47 (m, 1H, CH), 1,68 (m, 11H, 7 CH, 2 CHN, CH₂), 2,05 (d, J = 6,8Hz, 2H, CH₂N), 2,82 (m, 2H, 2 CHN), 2,92 (t, J = 6,8Hz, 2H, CH₂), 4,03 (qd, J = 7,1Hz, 2H, CH₂O), 4,39 (s, 2H, NH₂), 6,21 (s, 1H, H_{Ar}), 7,76 (s, 1H, H_{Ar}).

40

IR (KBr, cm⁻¹): 3441,1, 3214,2, 2926,3, 2853,7, 1651,8, 1621,7, 1586,1, 1501,8, 1434,3, 1383,5, 1307,3, 1259,7, 1205,7, 1132,7, 1028,4, 802,5.

Ejemplo 23

1-[4-amino-5-cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona

45

El compuesto 23 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 22 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

50

1-(4-amino-5-cloro-2-hidroxifenil)-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona: 44 mg (0,12 mmol)
tosilato de 2-fluoroetilo: 28 mg (0,13 mmol)
K₂CO₃: 32 mg (0,23 mmol)
DMF: 3 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 86% y se presenta en forma de un sólido blanco.

55

Tiene las características siguientes:

PF = 144-146°C

60

C₂₃H₃₄ClFN₂O₂

RMN ¹H (CDCl₃): 0,82 (m, 2H, 2 CH), 1,18 (m, 6H, 6 CH), 1,44 (m, 1H, CH), 1,66 (m, 11H, 7 CH, CH₂, 2 CHN), 2,05 (d, J = 7,1Hz, 2H, CH₂N), 2,81 (m, 2H, 2 CHN), 2,94 (m, 2H, CH₂), 4,17 (m, &H, CH), 4,24 (m, 1H, CH), 4,43 (s, 2H, NH₂), 4,69 (m, 1H, CH), 4,82 (m, 1H, CH), 6,20 (s, 1H, H_{Ar}), 7,78 (s, 1H, H_{Ar}).

65

IR (KBr, cm⁻¹): 3431,6, 3266,5, 2926,7, 2853,7, 2675,9, 1644,3, 1618,5, 1586,8, 1501,0, 1450,2, 1434,3, 1383,5, 1342,3, 1310,5, 1256,5, 1205,7, 1183,5, 1164,4, 1072,4, 1047,3, 1018,4, 812,0.

Ejemplo 24**2-4-cloro-[[2-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]etil]-N-metoxicarbonimidol]-5-metoxianilina**

A una solución de 90 mg de 1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-3-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]propan-1-ona (0,23 mmol) en 2 ml de piridina se añaden 69 mg de hidrocloreuro de metoxiamina (0,82 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la dilución en agua, la fase acuosa se extrae 3 veces con AcOEt. Las fases orgánicas se agrupan y luego se lavan 5 veces con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y después se concentran. El residuo se purifica sobre gel de sílice (preparación: DCM + 2% Et₃N; gradiente de elución DCM/AcOEt: 10/0 a 9/1) para obtener 41 mg del producto esperado (estereoisómero E) en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento = 42%).



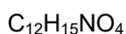
RMN ¹H (CDCl₃): 0,83 (m, 2H, 2 CH), 1,22 (m, 8H, 6 CH, CH₂), 1,44 (m, 1H, CH), 1,65 (m, 9H, 7 CH, 2 CHN), 2,04 (d, J = 6,8Hz, 2H, CH₂N), 2,63 (m, 2H, CH₂), 2,79 (m, 2H, 2 CHN), 3,72 (s, 3H, CH₃), 3,89 (s, 3H, CH₃), 4,09 (s, 2H, NH₂), 6,25 (s, 1H, H_{AR}), 7,12 (s, 1H, H_{AR}).

IR (KBr, cm⁻¹): 3475,2, 3385,4, 2921,3, 2849,7, 2800,7, 2766,8, 1621,2, 1506,2, 1463,8, 1450,4, 1411,0, 1337,9, 1257,8, 1212,9, 1176,3, 1051,6, 984,8, 877,6.

Ejemplo 25^{vii}**3-(2-metoxi-4-metilfenil)-3-oxopropanoato de etilo**

A una suspensión de 300 mg de ácido 4-amino-2-metoxibenzoico (1,78 mmol) en 15 ml de THF destilado se añaden cuidadosamente 320 mg de CDI (1,98 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se añaden por porciones 366 mg de la sal potásica del 3-etoxi-3-oxopropanoato (2,16 mmol) y 205 mg de MgCl₂ (2,16 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Después de la extensión con 30 ml de Et₂O, la solución se lava sucesivamente con agua, con una solución saturada de NaHCO₃ y con una solución saturada de NaCl. Después del secado sobre MgSO₄, la fase orgánica se evapora y el producto bruto se purifica sobre gel de sílice (gradiente de elución: DCM a DCM/AcOEt 95/5) para dar 194 mg de 3-(4-amino-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo con un rendimiento del 46%.

Aspecto: aceite incoloro



RMN ¹H (CDCl₃): 1,24 (t, J = 7,8Hz, 3H, CH₃), 3,82 (s, 3H, CH₃), 3,88 (s, 2H, CH₂), 4,17 (q, J = 7,8Hz, 2H, CH₂), 4,18 (s, 2H, NH₂), 6,12 (d, J = 2,1Hz, 1H, H_{AR}), 6,27 (dd, J = 8,8Hz, J = 2,1Hz, 1H, H_{AR}), 7,83 (d, J = 8,8Hz, 1H, H_{AR}).

IR (KBr, cm⁻¹): 3460,2, 3365,2, 3228,0, 2980,7, 1729,3, 1640,7, 1592,1, 1471,0, 1433,6, 1322,6, 1253,2, 1215,2, 1129,9, 1026,2, 830,3.

Ejemplo 26¹⁰**3-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-oxopropanoato de etilo**

A una suspensión de 603 mg de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (2,99 mmol) en 30 ml de THF destilado se añaden cuidadosamente 533 mg de CDI (3,29 mmol)¹⁰. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación, se añaden por porciones 611 mg de la sal potásica del 3-etoxi-3-oxopropanoato (3,59 mmol) y 342 mg de MgCl₂ (3,59 mmol). La mezcla de reacción se agita a 40°C durante 2 días. Después de la extensión con 30 ml de Et₂O, la solución se lava sucesivamente con agua, con una solución saturada de NaHCO₃ y con una solución saturada de NaCl. Después del secado sobre MgSO₄, la fase orgánica se evapora y el producto bruto se purifica sobre gel de sílice (gradiente de elución: CH/AcOEt 8/2 a 7/3) para dar 507 mg de 3-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo con un rendimiento del 62%.

Aspecto: sólido blanco

PF = 124°C



RMN ¹H (CDCl₃): 1,24 (t, J = 7,3Hz, 3H, CH₃), 3,82 (s, 3H, CH₃), 3,87 (s, 2H, CH₂), 4,17 (q, J = 7,3Hz, 2H, CH₂),

4,56 (s, 2H, NH₂), 6,23 (s, 1H, H_{Ar}), 7,92 (s, 1H, H_{Ar}).

IR (KBr, cm⁻¹): 3463,0, 3362,5, 3222,9, 2982,6, 1725,0, 1647,9, 1621,7, 1572,8, 1468,9, 1456,6, 1422,8, 1325,5, 1261,6, 1221,0, 1155,4, 1024,0, 836,8.

5

Ejemplo 27

3-(4-amino-5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-oxopropanoato de etilo

10 El compuesto 27 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 26 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

Ácido 4-amino-5-fluoro-2-metoxibenzoico: 272 mg (1,47 mmol)

CDI: 262 mg (1,62 mmol)

15 sal potásica de 3-etoxi-3-oxopropanoato: 300 mg (1,76 mmol)

MgCl₂: 168 mg (1,76 mmol)

THF: 30 ml

20 El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 65% y se presenta en forma de un sólido blanco.

PF = 83-85°C

C₁₂H₁₄FNO₄

25 RMN ¹H (CDCl₃): 1,24 (t, J = 7,1Hz, 3H, CH₃), 3,82 (s, 3H, CH₃), 3,88 (s, 2H, CH₂), 4,17 (q, J = 7,1Hz, 2H, CH₂), 4,26 (s, 2H, NH₂), 6,24 (d, J = 7,1Hz, 1H, H_{Ar}), 7,65 (d, J = 11,9Hz, 1H, H_{Ar}).

IR (KBr, cm⁻¹): 3469,7, 3464,2, 3231,6, 2981,7, 1729,6, 1652,9, 1628,0, 1604,2, 1522,4, 1469,6, 1431,7, 1366,9, 1319,2, 1250,2, 1211,3, 1189,8, 1139,2, 1026,3, 829,9.

30

Ejemplo 28

3-(4-amino-5-bromo-2-metoxi-fenil)-3-oxopropanoato de etilo

35 El compuesto 28 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 26 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

Ácido 4-amino-5-bromo-2-metoxibenzoico: 500 mg (2,03 mmol)

CDI: 362 mg (2,23 mmol)

40 sal potásica de 3-etoxi-3-oxopropanoato: 414 mg (2,44 mmol)

MgCl₂: 232 mg (2,44 mmol)

THF: 30 ml

45 El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 50% y se presenta en forma de un polvo blanco.

Tiene las características siguientes:

PF = 128°C

50 C₁₂H₁₄BrNO₄

RMN ¹H (CDCl₃): 1,24 (t, J = 7,8Hz, 3H, CH₃), 3,83 (s, 3H, CH₃), 3,87 (s, 2H, CH₂), 4,18 (q, J = 7,8Hz, 2H, CH₂), 4,59 (s, 2H, NH₂), 6,23 (s, 1H, H_{Ar}), 8,08 (s, 1H, H_{Ar}).

55 IR (KBr, cm⁻¹): 3456,3, 3358,0, 3217,6, 2981,0, 1724,9, 1647,4, 1620,4, 1578,0, 1468,2, 1454,3, 1420,4, 1321,5, 1265,7, 1221,2, 1153,7, 1023,7, 835,0.

Ejemplo 29

3-(4-amino-5-yodo-2-metoxi-fenil)-3-oxopropanoato de etilo

60 El compuesto 29 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 26 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

65 Ácido 4-amino-5-yodo-2-metoxibenzoico: 355 mg (1,21 mmol)

CDI: 216 mg (1,33 mmol)

sal potásica de 3-etoxi-3-oxopropanoato: 247 mg (1,45 mmol)
 MgCl₂: 138 mg (1,45 mmol)
 THF: 30 ml

5 El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 55% y se presenta en forma de un polvo blanco.

Tiene las características siguientes:

PF = 140°C

10

C₁₂H₁₄INO₄

RMN ¹H (CDCl₃): 1,24 (t, J = 7,8Hz, 3H, CH₃), 3,82 (s, 3H, CH₃), 3,87 (s, 2H, CH₂), 4,17 (q, J = 7,8Hz, 2H, CH₂),
 4,65 (s, 2H, NH₂), 6,22 (s, 1H, H_{Ar}), 8,25 (s, 1H, H_{Ar}).

15

IR (KBr, cm⁻¹): 3454,0, 3350,0, 3212,1, 2976,2, 1732,2, 1645,6, 1619,0, 1569,6, 1467,0, 1454,5, 1421,4, 1325,2,
 1264,7, 1225,9, 1190,5, 1153,4, 1031,9, 831,2.

20 Ejemplo 30^{viii}

4-[3-(4-amino-2-metoxifenil)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 379 mg del compuesto del ejemplo 22 (1,58 mmol) en 30 ml de DMF se añaden 437 mg de K₂CO₃ (3,16 mmol) y 617 mg de 4-(yodometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,89 mmol). La mezcla de
 25 reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la dilución en agua, el producto se extrae con Et₂O (3 X 40 ml). Las fases orgánicas se agrupan, se lavan 3 veces con agua y una vez con salmuera y después se secan sobre MgSO₄. Después de la concentración, el residuo se disuelve en 10 ml de una mezcla binaria de EtOH/H₂O (5/1) a la que se añaden 407 mg de KOH (7,27 mmol). El nuevo medio de reacción se lleva a reflujo durante 4 horas. El EtOH se elimina en un evaporador rotativo y la fase acuosa resultante se diluye con
 30 agua, y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se agrupan, se lavan con agua y con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y luego se concentran. El producto bruto se purifica sobre gel de sílice (gradiente de elución: DCM a DCM/AcOEt 6/4) para obtener 469 mg del 4-[3-(4-amino-2-metoxi)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con un rendimiento del 82%.

35

Aspecto: aceite amarillo

C₂₀H₃₀NO₂O₄

40

RMN ¹H (CDCl₃): 1,11 (m, 2H, 2 CH), 1,45 (m, 10H, 3 CH₃, CH), 1,61 (m, 2H, CH₂), 1,68 (m, 2H, 2 CH), 2,67
 (m, 2H, 2 CHN), 2,90 (m, 2H, CH₂), 3,86 (s, 3H, CH₃), 4,07 (m, 2H, 2 CHN), 4,62 (s, 2H, NH₂), 6,16 (d, J =
 2,0Hz, 1H, H_{Ar}), 6,27 (dd, J = 8,6Hz, J = 2,0Hz, 1H, H_{Ar}), 7,71 (d, J = 8,6Hz, 1H, H_{Ar}).

45

IR (KBr, cm⁻¹): 3442,8, 3355,8, 3240,2, 2974,2, 2930,5, 2851,3, 1675,9, 1642,3, 1595,9, 1468,4, 1431,1, 1365,6,
 1277,7, 1212,9, 1162,6.

Ejemplo 31

4-[3-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-2-metil-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 A una solución de 300 mg de 4-[3-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-2-metil-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,76 mmol) en 3 ml de THF recién destilado se añaden, bajo N₂, a -10°C, 909 µL de LIHMDS 1M en THF (0,909 mmol). El medio de reacción se agita durante 15 minutos a -10°C y después se añaden 57 ml de yodometano (0,909 mmol). Después de 3 h y un retorno tranquilo a TA, la solución se concentra a presión reducida.
 55 El residuo se recoge en AcOEt y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y después se concentra. El producto bruto se purifica sobre gel de sílice (gradiente de elución: DCM a DCM/AcOEt 95/5) para obtener 76 mg del producto esperado (rendimiento = 25%).

Aspecto: aceite amarillo pálido

60

C₂₁H₃₁ClN₂O₄

RMN ¹H (CDCl₃): 1,00 (m, 2H, 2 CH), 1,06 (d, J = 7,1Hz, 3H, CH₃), 1,18 (m, 1H, 1 CH), 1,46 (m, 10H, 3 CH₃,
 CH), 1,55 (m, 2H, 2 CH), 1,68 (m, 1H, 1 CH), 2,62 (m, 2H, 2 CHN), 2,90 (m, 2H, 2 CHN), 3,58 (sext, J = 7,1Hz,
 1H, CH), 3,81 (s, 3H, CH₃), 4,01 (m, 2H, 2 CHN), 4,44 (s, 2H, NH₂), 6,24 (s, 1H, H_{Ar}), 7,67 (s, 1H, H_{Ar}).

65

IR (KBr, cm⁻¹): 3471,8, 3350,1, 3240,2, 2973,9, 2927,8, 2849,4, 1673,2, 1622,4, 1590,1, 1465,1, 1419,2, 1365,5,

1278,3, 1250,5, 1215,6, 1174,8.

Ejemplo 32

5 4-[3-(4-amino-5-fluoro-2-metoxifenil)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto 32 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 30 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

10 3-(4-amino-5-fluoro-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo: 185 mg (0,72 mmol)
 4-(yodometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 283 mg (0,87 mmol)
 K₂CO₃: 200 mg (1,45 mmol)
 DMF: 5 ml
 KOH: 187 mg (3,33 mmol)
 15 EtOH: 10 ml
 H₂O: 2 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 70% y se presenta en forma de un polvo blanco.

20 Tiene las características siguientes:

PF = 171°C

C₂₀H₂₉FN₂O₄

25 RMN ¹H (CDCl₃): 1,11 (m, 2H, 2 CH), 1,43 (m, 1H, CH), 1,45 (s, 9H, 3 CH₃), 1,59 (m, 2H, CH₂), 1,67 (m, 2H, 2 CH), 2,67 (m, 2H, 2 CH), 2,92 (m, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,08 (m, 2H, 2 CHN), 4,15 (s, 2H, NH₂), 6,27 (d, J_{H-F} = 7,1Hz, 1H, H_{Ar}), 7,94 (s, J_{H-F} = 11,9Hz, 1H, H_{Ar}).

30 IR (KBr, cm⁻¹): 3438,0, 3350,6, 3229,9, 2974,2, 2927,4, 2853,0, 1675,1, 1628,6, 1604,4, 1467,6, 1428,0, 1365,6, 1311,5, 1249,4, 1168,8.

Ejemplo 33

35 4-[3-(4-amino-5-bromo-2-metoxifenil)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto 33 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 30 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

40 3-(4-amino-5-bromo-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo: 250 mg (0,79 mmol)
 4-(yodometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: 309 mg (0,95 mmol)
 K₂CO₃: 218 mg (158 mmol)
 DMF: 5 ml
 KOH: 204 mg (3,63 mmol)
 45 EtOH: 8 ml
 H₂O: 2 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 68% y se presenta en forma de un polvo blanco.

50 Tiene las características siguientes:

PF = 146-148°C

C₂₀H₂₉BrN₂O₄

55 RMN ¹H (CDCl₃): 1,07 (m, 2H, 2 CH), 1,43 (m, 10H, 3 CH₃, CH), 1,57 (m, 2H, CH₂), 1,64 (m, 2H, 2 CH), 2,64 (m, 2H, 2 CH), 2,88 (m, 2H, CH₂), 3,81 (s, 3H, CH₃), 4,06 (m, 2H, 2 CHN), 4,61 (s, 2H, NH₂), 6,25 (s, 1H, H_{Ar}), 7,91 (s, 1H, H_{Ar}).

60 IR (KBr, cm⁻¹): 3469,7, 3353,1, 3225,2, 2977,5, 2928,4, 2853,7, 1688,8, 1672,5, 1621,6, 1584,9, 1419,6, 1365,8, 1311,6, 1250,4, 1218,0, 1172,8.

Ejemplo 34**4-[3-(4-amino-5-yodo-2-metoxifenil)-3-oxopropil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**

5 El compuesto 33 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 30 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

10 3-(4-amino-5-yodo-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo: 172 mg (0,47 mmol)
 4-(yodometil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: 169 mg (0,52 mmol)
 K₂CO₃: 131 mg (0,95 mmol)
 DMF: 5 ml
 KOH: 122 mg (2,18 mmol)
 EtOH: 8 ml
 H₂O: 2 ml

15 El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 65% y se presenta en forma de un polvo blanco.

Tiene las características siguientes:

20 PF = 152°C

C₂₀H₂₉I₂N₂O₄

25 RMN ¹H (CDCl₃): 1,10 (m, 2H, 2 CH), 1,45 (m, 10H, 3 CH₃, CH), 1,59 (m, 2H, CH₂), 1,67 (m, 2H, 2 CH), 2,67 (m, 2H, 2 CHN), 2,90 (m, 2H, CH₂), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,08 (m, 2H, 2 CHN), 4,51 (s, 2H, NH₂), 6,25 (s, 1H, H_{Ar}), 8,13 (s, 1H, H_{Ar}).

30 IR (KBr, cm⁻¹): 3459,4, 3341,2, 3219,9, 2972,8, 2928,5, 2850,1, 1672,7, 1621,3, 1578,9, 1451,4, 1415,0, 1365,2, 1265,5, 1217,3, 1164,6.

Ejemplo 35**4-[[4-amino-5-bromo-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**

35 A una solución de 474 mg de ácido 4-amino-5-bromo-2-metoxibenzoico (1,93 mmol) en 4 ml de DMF se añaden 269 ml de Et₃N (1,93 mmol) y 414 mg de 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,93 mmol).⁹ La solución se coloca a -5°C y después se añaden 261 mg de HOBT (1,93 mmol) y 371 mg de EDCI.HCl (1,93 mmol). El medio de reacción se añade a continuación durante una noche a TA. La solución se diluye con agua y después se extrae 3 veces con AcOEt. Las fases orgánicas se agrupan y después se lavan 4 veces con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y después se concentra. El bruto de reacción se purifica a continuación sobre gel de sílice (gradiente de elución: DCM a DCM/AcOEt 7/3) para obtener 630 mg del producto esperado (rendimiento = 74%).

45 PF = 125°C

C₁₉H₂₈BrN₃O₄ RMN ¹H (CDCl₃): 1,17 (m, 2H, 2 CH), 1,45 (m, 9H, 3 CH₃), 1,75 (m, 3H, 3 CH), 2,69 (m, 2H, 2 CHN), 3,32 (m, 2H, CH₂N), 3,89 (s, 3H, CH₃), 4,10 (m, 2H, 2 CHN), 4,53 (s, 2H, NH₂), 6,32 (s, 1H, H_{Ar}), 7,76 (t, J = 5,6Hz, 1H, NH), 8,24 (s, 1H, H_{Ar}).

50 IR (KBr, cm⁻¹): 3448,2, 3337,2, 3206,8, 2970,9, 2927,7, 2854,9, 1689,0, 1631,6, 1593,5, 1559,2, 1491,2, 1465,4, 1430,2, 1364,5, 1247,0, 1179,2, 1147,3.

Ejemplo 36**4-[[4-amino-5-yodo-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**

55 El compuesto 35 se prepara según el modo de funcionamiento del ejemplo 34 descrito anteriormente, considerando las cantidades siguientes:

60 ácido 4-amino-5-yodo-2-metoxibenzoico: 342 mg (1,16 mmol)
 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: 214 mg (1,16 mmol)
 Et₃N: 162 μL (1,16 mmol)
 EDCI.HCl: 223 mg (1,16 mmol)
 HOBT: 157 mg (1,16 mmol)
 65 DMF: 5 ml

El compuesto esperado se obtiene con un rendimiento del 80% y se presenta en forma de un polvo amarillo pálido.

Tiene las características siguientes:

5 PF = 135°C

$C_{19}H_{28}IN_3O_4$

10 RMN 1H ($CDCl_3$): 1,18 (m, 2H, 2 CH), 1,45 (m, 9H, 3 CH_3), 1,73 (m, 3H, 3 CH), 2,69 (m, 2H, 2 CHN), 3,32 (m, 2H, CH_2N), 3,90 (s, 3H, CH_3), 4,12 (m, 2H, 2 CHN), 4,42 (s, 2H, NH_2), 6,28 (s, 1H, H_{Ar}), 7,72 (t, J = 5,8Hz, 1H, NH), 8,45 (s, 1H, H_{Ar}).

15 IR (KBr, cm^{-1}): 3408,0, 3333,5, 3209,0, 2973,8, 2927,4, 2850,1, 1679,3, 1627,9, 1586,5, 1536,2, 1491,2, 1465,4, 1425,6, 1365,3, 1251,7, 1212,4, 1171,3, 1142,5.

Las propiedades biológicas de los compuestos según la invención mencionados anteriormente se probaron con el fin de determinar:

- 20 - su afinidad con respecto al receptor 5-HT4
- el poder de su efecto agonista con respecto al receptor 5-HT4
- su efecto inhibitor de la acetilcolinesterasa (prueba de Ellman)
- 25 - su interacción con el sitio periférico de la acetilcolinesterasa (prueba de desplazamiento del propidio)
- su capacidad para aumentar *in vivo* en el roedor el plazo de extinción de la traza mnésica en una prueba de reconocimiento de objetos que modeliza la memoria episódica (naturaleza del objeto) en el roedor (prueba de reconocimiento de objetos).

30 A) Afinidad con respecto a los receptores 5-HT4

Material y procedimientos

35 Extracción de tejido estriatal y preparaciones membranarias

El conjunto de los procedimientos descritos en este capítulo procede de los trabajos de Grossman *et al.* (1993). Brevemente, los animales (cobayas machos: 300-350 g, IFFA CREDO, Francia) son sacrificados por decapitación, y después se les extrae el cerebro rápidamente a + 4°C. Las regiones estriatales son disecadas cuidadosamente y después agrupadas. El conjunto de los estriatos se coloca en 10 volúmenes de tampón HEPES 50 mM, pH 7,4 a + 4°C. Después de la homogeneización a + 4°C (Ultra-Turrax, velocidad máxima, 15 s), y ultracentrifugación (23000 g, 60 min, + 4°C), el sedimento se pone de nuevo en suspensión en tampón HEPES 50 mM, pH 7,4 a + 4°C de manera que se obtenga una concentración tisular del orden de 15 mg.ml⁻¹ (dosificación de las proteínas por el procedimiento de Lowry *et al.*, 1951, que utiliza la albúmina de suero bovino como estándar).

45 Estudios de competición de los productos que deben ser estudiados en competición contra el [³H]-GR113808

Previamente a los estudios de competición, se efectúan una serie de curvas de saturación con el fin de verificar que los parámetros farmacológicos Kd, Bmax y el coeficiente Hill del [³H]-GR113808, obtenidos en las presentes condiciones experimentales, concuerdan con los publicados en la bibliografía. Para ello, las muestras de preparación membranaria a 7,5 µg/µl se incuban por duplicado (tampón HEPES 50 mM, pH 7,4, +37°C) a +37°C y durante 30 minutos, en presencia de 7 concentraciones crecientes (0,05-1,5 nM, 200 µl de volumen final) de [³H]-GR113808 (Grossman *et al.*, 1993). Por medio de un sistema Brandel Cell Harvester, la unión del radioligando a las proteínas es interrumpida por filtración rápida del medio de incubación sobre una banda filtro (FP-100 WHATMAN GF/B) preincubada en polietilenoimina (PEI al 0,5 % en agua); la filtración es seguida por 3 enjuagues mediante 4 ml de tampón HEPES 50 mM, pH 7,4 a +4°C. La unión no específica del [³H]-GR113808 se cuantifica en presencia de 30 µM de serotonina, siendo la unión específica estimada así como la diferencia: (unión en ausencia de serotonina)-(unión en presencia de serotonina).

60 Los estudios de competición se efectúan con 0,1 nM de [³H]-GR113808 en presencia de 10⁻⁶ o 10⁻⁸ M, o n concentraciones para las Ki, de ligando que debe ser estudiado, siendo la prucaloprida utilizada como agonista 5-HT4 de referencia. Tras la incubación, los procedimientos de filtración y de enjuague eran idénticos a los descritos anteriormente.

65 Resultados

A título de ejemplos, se proporcionan en la Tabla 4 las afinidades de varios compuestos según la invención con respecto a los receptores 5-HT4.

5 Tabla 4: afinidad de varios compuestos según la invención con respecto a los receptores 5-HT4, siendo la prucaloprida considerada como referencia (Ki en nM).

compuesto	Ki en nM
1*	88,6
2*	8,9
3*	44,7
4	125,0
5	3,8
6	14,8
7	8,8
8	3,0
9	7,1
10	125,0
11	8,0
12	3,9
13	2,5
14	17,0
15	18,1
16	8,2
17 *	2,3
18 *	5,4
19 *	13,9
20 *	0,9
21	125,0
22	12,5
23	2,5
24	13,1
prucaloprida	44,1

*: No cubierto por la invención

10 B) Carácter agonista con respecto al receptor 5-HT4

Material y procedimientos

15 El carácter agonista con respecto al receptor 5-HT4 de varios compuestos según la invención se determina mediante la medición de la acumulación de AMP cíclico intracelular. Para ello, se cultivan unas células estables transfectadas hasta confluencia e incubadas con un medio libre de suero 4 h antes del inicio del experimento. Las células son preincubadas a continuación durante 15 minutos con un medio libre de suero suplementado con 5 mM de teofilina, 10 μ M de pargilina y 1 μ M de compuesto GR127935 en unas células CHO para bloquear la actividad endógena de los receptores 5-HT1B. Se añade serotonina a continuación durante 15 minutos suplementarios. La reacción se detiene por aspiración del medio y adición de 500 μ l de etanol helado. Tras 30 minutos de incubación, se recoge la fracción etanólica y se evapora al vacío. Se reconstituye la pastilla y se cuantifica el AMP cíclico mediante prueba radioinmunológica (cyclic AMP competitive radioimmunoassay, Immunotech, Marsella, Francia). Las pruebas de Student se realizan utilizando el programa QuickTTest. Los resultados se expresan en porcentaje de efecto agonista con respecto a la serotonina. La prucaloprida, agonista completo de los receptores 5-HT4, se utiliza como referencia.

Resultados

A título de ejemplos, los poderes de efecto agonista de varios compuestos según la invención con respecto a los receptores 5-HT4 se proporcionan en la tabla 5.

30 Tabla 5: poder del efecto agonista de varios compuestos según la invención con respecto a los receptores 5-HT4 (%).

compuesto	% de efecto agonista
5	16%
8	12%
9	22%
12	21%
prucaloprida	100%

C) Prueba de Ellman

Material y procedimientos

5 Se diluye acetilcolinesterasa extraída de eritrocitos humanos (solución acuosa tamponada, ≥ 500 unidades/mg, Sigma Aldrich) en 20 mM de tampón HEPES a pH 8, Triton X-100 al 0,1% de manera que se obtenga una solución titulada a 2,5 unidades de actividad enzimática/ml. Se introducen 100 μL de una solución de ácido 5,5-ditiobis(2-nitrobenzoico) (DTNB) a 0,3 mM en un tampón de fosfato a pH 7,4 en una placa de 96 pocillos, seguidos de 50 μL de compuesto que debe ser analizado en solución en DMSO y de 50 μL de solución de enzima. Tras 5 minutos de preincubación, la reacción se inicia mediante la inyección de 50 μL de solución a 10 mM de yoduro de acetiltiocolina. La hidrólisis de la acetiltiocolina está seguida por la formación del anión 5-tio-2-nitrobenzoato, producto de la reacción del DTNB con la tiocolina liberada por la hidrólisis enzimática de la acetiltiocolina, por medio de un lector de microplacas (TECAN Infinite M200, Lyon, Francia) a la longitud de onda de 412 nm cada minuto durante 10 minutos. Se utiliza el donepezilo como producto de referencia.

Para los compuestos que presentan una inhibición de la acetilcolinesterasa significativa ($\geq 50\%$) tras 4 minutos de reacción, se miden los valores de IC_{50} gráficamente a partir de 6 puntos de la curva de inhibición por medio del programa Origin.

Resultados

A título de ejemplos, las actividades inhibitorias de la acetilcolinesterasa humana de varios compuestos según la invención con respecto a los receptores 5-HT4 se presentan en la tabla 6.

25 Tabla 6: inhibición de la acetilcolinesterasa humana de varios compuestos según la invención, siendo el donepezilo considerado como referencia (IC_{50} en nM).

compuesto	IC_{50} en nM
1*	748
2*	445
3*	658
4	26
5	24
6	937
7	577
8	69
9	63
10	201
11	321
12	57
13	118
14	99
15	304
16	222
17 *	3730
18 *	8700
19 *	5090
20 *	2720
21	411
22	395
23	625
24	320
donepezilo	11

30 *: No cubierto por la invención

D) Prueba de desplazamiento del propidio

Material y procedimientos

35 El diyoduro de propidio, cuando se une al sitio periférico de la AChE, produce un aumento de fluorescencia que puede ser utilizado como prueba de su unión a la enzima. Las mediciones de fluorescencia se efectúan en 200 μL de solución en placas de 96 pocillos gracias a un lector de microplacas Tecan Infinite M200. Se incuban cinco

unidades de eeAChE durante 15 min a 25°C en tampón Tris/HCl 1 mM, pH 8,0 con 150 µL de solución 10⁻⁵ M de compuestos que deben ser ensayados o de donepezilo como referencia. Se añaden 50 µL de solución micromolar de diioduro de propidio 10 minutos antes de la medición de fluorescencia. La longitud de onda de excitación se mide a 535 nm, la de emisión a 595 nm. Cada prueba se repite por lo menos tres veces.

Resultados

A título de ejemplos, se indican en la tabla 7 los valores de desplazamiento del diioduro de propidio del sitio periférico de la eeAChE de varios compuestos de acuerdo con la invención.

Tabla 7: desplazamiento del diioduro de propidio del sitio periférico de la eeAChE de varios compuestos según la invención (%)

compuesto	% de desplazamiento propidio
5	22%
8	20%
9	22%
12	20%
14	20%
16	21%
23	22%
donepezilo	23%

E) Prueba de reconocimiento de objetos

Material y procedimientos

Animales

Las pruebas se efectúan con unos ratones machos de cepa NMRI de aproximadamente 3 meses de edad en el momento de las pruebas. Estos ratones están alojados por grupos de 15 en unas jaulas estándares de policarbonato (42 x 29 x 15 cm³), en un animalario cuya temperatura se mantiene a 22 ± 2°C y el porcentaje de humedad a 55 ± 10%. Tienen libre acceso al alimento y al agua y se mantienen en ciclo invertido (fase de luz entre las 20h00 y las 8h00) con el fin de que se puedan realizar los experimentos durante su fase de actividad.

Prueba de reconocimiento de objetos

La prueba de reconocimiento de objetos se basa en la preferencia espontánea de los roedores por la novedad, sin implicar privación de alimento ni descarga eléctrica. Es una prueba que permite evaluar una forma de memoria episódica en el roedor en el sentido de que se evalúa la capacidad del animal para memorizar información relacionada con un contexto espacio-temporal (Dere *et al.*, 2007).

El dispositivo se compone de un recinto de PVC cuadrado (33 x 33 x 20 cm, iluminado con 10 lux en el centro) cuyas superficies son negras. La prueba se desarrolla en 2 fases: una de familiarización, que permite que los animales se familiaricen con el entorno de la prueba (recinto, sala, experimentador), la otra, de evaluación de los rendimientos de memoria. Una cámara está situada por encima del aparellaje, está unida a un sistema de video-tracking (ViewPoint®). En las pruebas comportamentales, el experimentador no se encuentra en la sala de experimentación, sino en una sala adyacente donde se encuentra el sistema de video-tracking.

Tras una fase de familiarización (día 1, exposición individual durante 5 minutos a campo abierto sin objetos), la fase de evaluación de los rendimientos de memoria comienza el 2º día y está compuesta a su vez por 2 sesiones, una de presentación, la otra, de prueba. Inmediatamente antes de la sesión de presentación, el ratón se familiariza de nuevo con el aparellaje durante un minuto, y después se colocan dos objetos idénticos, referenciados A1 y A2, aproximadamente a 5 cm de las paredes del recinto. El ratón se coloca de espaldas a los objetos, de cara al experimentador, y explora libremente el dispositivo. La sesión se detiene cuando el ratón alcanza un tiempo total de exploración de los dos objetos de 30 segundos. Se mide el tiempo de exploración de cada objeto, respectivamente a1 y a2, así como el tiempo para alcanzar el criterio de exploración. Tras un tiempo entre sesiones de 24 horas, se realiza una sesión de prueba. Se utilizan dos objetos: un objeto A3 familiar (una copia de A1 o A2 no presentada anteriormente) y un objeto B, diferente del objeto A, que corresponderá al objeto nuevo. La sesión es detenida por el experimentador cuando el ratón alcanza un criterio de exploración total de 30 segundos. Se mide el tiempo para alcanzar el criterio de exploración, así como el tiempo de exploración del objeto nuevo y este último se compara con el nivel de probabilidad (15 s).

Los objetos utilizados en el día de la prueba son un delfín azul de cerámica (4 cm de diámetro y 10 cm de altura) y un frasco transparente lleno de arena (3 x 4,5 x 9 cm), disponibles en cuatro ejemplares, que se limpian después

de cada uso (etanol al 70%). Estos objetos se mantienen con Patafix® a nivel del suelo del campo abierto de manera que los ratones no puedan desplazarlos. Las combinaciones de objetos (frasco/frasco y delfín/delfín) y el emplazamiento del objeto nuevo (izquierda/derecha) se determinan aleatoriamente para evitar los sesgos debidos a una eventual preferencia de objeto o de lugar.

5

Los resultados se expresan por el porcentaje de exploración de cada objeto durante la sesión de prueba. Los datos se analizan mediante un análisis de varianza (ANOVA) con mediciones repetidas, seguido de una prueba de comparación múltiple de Student-Newman-Keuls (SNK).

10 Administración de los compuestos

Se constituyen unos lotes de 10 a 12 ratones por grupo experimental. Los compuestos en solución en el suero fisiológico se administran por vía intraperitoneal (volumen de inyección, 10 ml/kg de peso corporal), 30 minutos antes de la sesión de adquisición. Se constituye un lote de control (suero fisiológico).

15

Resultados (figura 1)

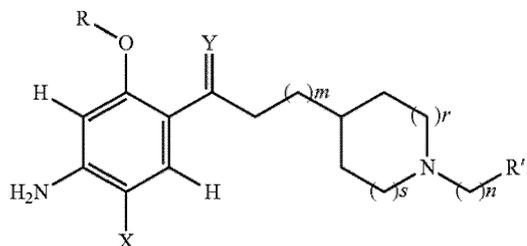
A título de ejemplo, el compuesto 9 induce una mejora de los rendimientos de reconocimiento de objetos con respecto al lote de control con un efecto máximo desde la dosis de 0,3 mg/kg (figura 1).

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):

(I)



5

en la que:

X representa

10

un átomo de hidrógeno, o

un átomo de halógeno (Hal), designando (Hal) el flúor, el cloro, el bromo o el yodo, o

15

un grupo polihalogenoalquilo $C_p(\text{Hal})_{2p+1}$, en cadena recta o ramificada, con $p = 1, 2, 3$ o 4 , teniendo (Hal) el mismo significado que anteriormente;

Y representa

20

un átomo de oxígeno, o

un átomo de azufre, o

25

un radical N-R" en el que R" representa un átomo de hidrógeno, un radical -OH, un radical alquilo C_qH_{2q+1} , en cadena recta o ramificada, con $q = 1, 2, 3$ o 4 ;

()_m representa un número m de grupos metileno, cuyo valor es 1, 2 o 3;

()_n representa un número n de grupos metileno, cuyo valor es 0, 1, 2 o 3

30

()_r y ()_s representan un número r y s respectivamente de grupo(s) metileno, cuyos valores son: $r = s = 0$ o $r = s = 1$ o $r = s = 2$ o $r = 0$ y $s = 1$ o finalmente $r = 0$ y $s = 2$;

R representa

35

un átomo de hidrógeno, o

un grupo alquilo de C1-C5 en cadena recta o ramificada que puede llevar uno o varios átomos de F;

R' representa

40

un grupo cicloalquilo de C3-C10 que puede llevar uno o varios grupos R y que puede tener un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno que puede ser sustituido por R,

45

así como sus enantiómeros o diastereoisómeros y sus racémicos, sus sales de ácido, sus hidratos o sus productos de solvatación.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que, en su fórmula (I), X representa un átomo de halógeno.

50

3. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que, en su fórmula (I), Y representa un átomo de oxígeno.

4. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que, en su fórmula (I), todos los coeficientes m, n, r y s tienen el valor 1.

55

5. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que, en su fórmula (I), R representa H, CH_3 , CH_2CH_3 o $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$.

- 5 6. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que, en su fórmula (I), R' representa un radical seleccionado de entre el grupo formado por los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y 4-piperidina.
7. Compuesto según las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado por que, en su fórmula (I), R representa un radical metilo y R' un radical cicloalquilo de C₄-C₇.
- 10 8. Compuesto caracterizado por que dicho compuesto es la 2-cloro-4-[[2-[1-(ciclohexilmetil)-4-piperidil]etil]-N-metoxicarbonimidol]-5-metoxianilina.
- 15 9. Procedimiento de preparación de los compuestos según la reivindicación 1, en cuya fórmula (I) R = H y X, Y, m, n, r, s y R' tienen los significados indicados en la reivindicación 1, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto según la reivindicación 1, en cuya fórmula (I) R representa un grupo metilo, con cloruro de aluminio en presencia de yoduro de sodio en acetonitrilo, para obtener el compuesto de fórmula (I) deseado.
- 20 10. Procedimiento de preparación de los compuestos según la reivindicación 1, en cuya fórmula (I) R representa un radical alquilo de C1-C3, en cadena recta o ramificada, que puede llevar uno o varios átomos de flúor, teniendo X, Y, m, n, r, s y R' los significados indicados en la reivindicación 1, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto según la reivindicación 1, en el que R = H, X, Y, m, n, r, s y R' tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un halogenuro o un tosilato de alquilo de C1-C3, en cadena recta o ramificada, que puede llevar uno o varios átomos de flúor, en presencia de carbonato de potasio, en un disolvente apropiado.
- 25 11. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) tal como la descrita en la reivindicación 1, en la que Y es un grupo oxima eventualmente O-sustituido, siendo X, m, n y R' tales como los indicados en la reivindicación 1, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto según la reivindicación 1, en cuya fórmula (I) X, m, n y R' tienen los significados indicados anteriormente e Y = O, con una sal de hidroxilamina O-sustituida en presencia de carbonato de calcio en una mezcla etanol/agua, para obtener el compuesto de fórmula (I) deseado.
- 30 12. Composición farmacéutica, caracterizada por que contiene, a título de principio activo, por lo menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8.
- 35 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada por que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 12 o 13, caracterizada por que el (los) compuestos de fórmula (I) que contiene, es (son) unas sales farmacéuticamente aceptables.
- 40 15. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizada por que contiene por lo menos un principio activo que tiene una acción inhibitoria de la acetilcolinesterasa y seleccionado de entre el grupo formado por:
- 45 a) la 1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina
 b) la (RS)-2-[(1-bencil-4-piperidil)metil-5,6-dimetoxi-2,3-dihidroinden-1-ona
 c) el (S)-N-etil-N-metil-3-[(1-dimetilamino)etil]-fenil carbamato, y
 d) el (4aS, 6R, 8aS)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef] [2] benzazepin-6-ol
16. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 12 a 15, caracterizada por que contiene por lo menos un agonista parcial de los receptores 5-HT₄ seleccionado de entre el grupo formado por:
- 50 a) la 1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-2-[1-butil-4-piperidil]propan-1 ona,
 b) la N-(2-(4-(3-(4-amino-5-cloro-3-metoxifenil)-3-oxipropil)piperidin-1-il)etil)metano sulfonamida,
- estando dicho agonista en una proporción comprendida entre 10/90 y 90/10 con respecto al (a los) principios activos constituidos por un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8.
- 55 17. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 12 a 16 para su utilización en el tratamiento de las enfermedades neurológicas con déficit de memoria en mamíferos.
- 60 18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17 para su utilización en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano.
19. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 12 a 16, en la que el principio activo está acondicionado en forma de mezcla con unos agentes de dispersión, unos agentes humectantes, unos agentes de puesta en suspensión, unos edulcorantes o unos correctores de sabor.
- 65

Tiempo de exploración (media + desviación típica)

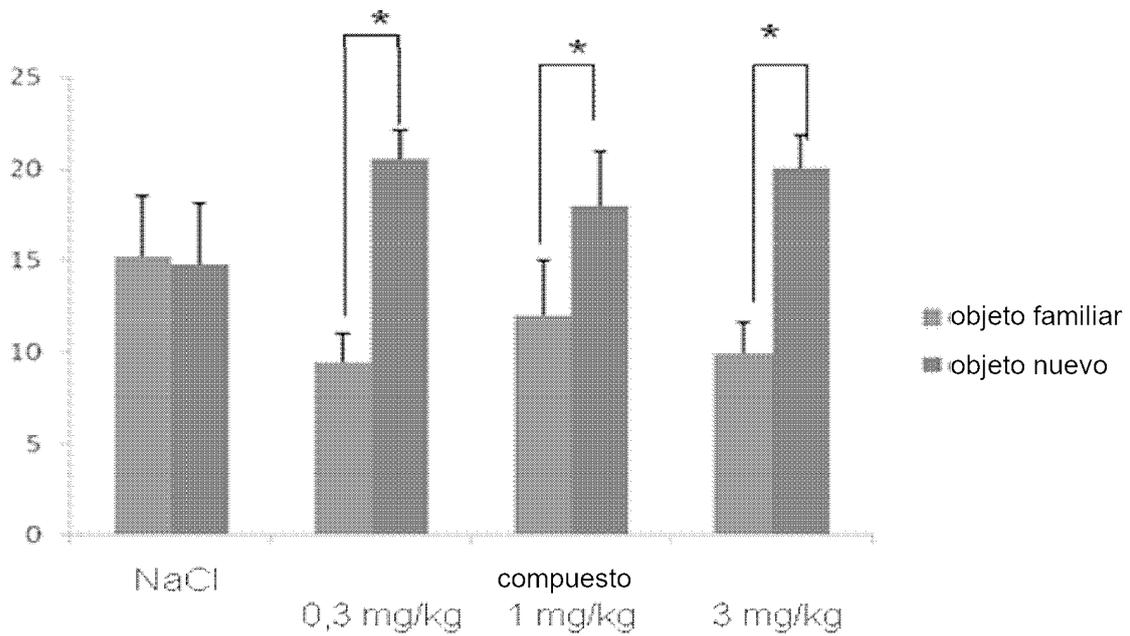


Figura 1: El compuesto 9 mejora los rendimientos de memoria en la prueba de reconocimiento de objetos en el ratón. N = 12 por grupo. * $p < 0,05$ versus objeto familiar (ANOVA y después prueba de Newman-Keuls).