

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 913 929**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)	C07D 211/60	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 211/62	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61K 31/4468	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61K 31/46	(2006.01)
C07D 451/04	(2006.01)	A61K 31/454	(2006.01)
C07D 498/10	(2006.01)		
C07D 209/52	(2006.01)		
C07D 211/26	(2006.01)		
C07D 211/56	(2006.01)		
C07D 211/58	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2017 PCT/IB2017/053372**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.12.2017 WO17212425**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2017 E 17733530 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2022 EP 3468960**

(54) Título: **Compuestos químicos como inhibidores de la ruta de ATF4**

(30) Prioridad:

08.06.2016 IN 201611019716

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

06.06.2022

(73) Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

(72) Inventor/es:

**AXTEN, JEFFREY;
CHEUNG, MUI;
DEMARTINO, MICHAEL P.;
EIDAM, HILARY SCHENCK;
KETHIRI, RAGHAVA REDDY y
KALITA, BISWAJIT**

(74) Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 913 929 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 químicos como inhibidores de la ruta de ATF4

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de piperidina sustituida que son inhibidores de la ruta de ATF4. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades/lesiones asociadas con rutas de respuesta a proteínas desplegadas activadas, tales como cáncer, síndromes precancerosos, enfermedad de Alzheimer, lesión de la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, ictus isquémico, ictus, diabetes, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedades priónicas relacionadas, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, inflamación, fibrosis, enfermedades crónicas y agudas del hígado, enfermedades crónicas y agudas del pulmón, enfermedades crónicas y agudas del riñón, encefalopatía traumática crónica (ETC; en inglés, CTE), neurodegeneración, demencia, deterioro cognitivo, aterosclerosis, enfermedades oculares, arritmias, en el trasplante de órganos y en el transporte de órganos para trasplante.

20 **Antecedentes de la invención**

En los metazoos, diversas señales de estrés convergen en un único evento de fosforilación en la serina 51 de un efecto común, el factor de iniciación de la traducción eIF2 α . Esta etapa se lleva a cabo por cuatro eIF2 α quinasas en células de mamífero: PERK, que responde a una acumulación de proteínas desplegadas en el retículo endoplasmático (RE), GCN2 a la inanición de aminoácidos y luz UV, PKR a la infección vírica y HRI a la deficiencia de hemo. Esta colección de rutas de señalización se ha denominado "respuesta integrada al estrés" (ISR), ya que convergen en el mismo evento molecular. La fosforilación de eIF2 α da como resultado una atenuación de la traducción con consecuencias que permiten a las células hacer frente a estrés variado (1).

30 eIF2 (que está compuesto por tres subunidades, α , β y γ) se une a GTP y el iniciador Met-ARNt para formar el complejo ternario (eIF2-GTP-Met-ARNt), que, a su vez, se asocia con la subunidad ribosómica 40S analizando la 5'UTR de los ARNm para seleccionar el codón AUG de iniciación. Tras la fosforilación de su subunidad α , eIF2 se convierte en un inhibidor competitivo de su factor de intercambio GTP (GEF), eIF2B (2). La unión fuerte y no productiva de eIF2 fosforilado a eIF2B evita la carga del complejo eIF2 con GTP, bloqueando de esta manera la formación del complejo ternario y reduciendo el inicio de la traducción (3). Debido a que eIF2B es menos abundante que eIF2, la fosforilación de solo una pequeña fracción del eIF2 total tiene un impacto drástico en la actividad de eIF2B en las células.

40 Paradójicamente, en condiciones de síntesis proteica reducida, un pequeño grupo de ARNm que contienen marcos de lectura abiertos aguas arriba (uORF) en su 5'UTR están regulados positivamente de forma traduccional (4,5). Estos incluyen ATF4 de mamíferos (un factor de transcripción de unión al elemento cAMP (CREB)) y CHOP (un factor de transcripción proapoptótico) (6-8). ATF4 regula la expresión de muchos genes implicados en el metabolismo y la absorción de nutrientes y factores de transcripción adicionales, tales como CHOP, que está bajo control tanto traduccional como transcripcional (9). La fosforilación de eIF2 α conduce de esta manera a la traducción preferencial de moléculas reguladoras clave y dirige diversos cambios en el transcriptoma de las células tras el estrés celular.

45 Una de las eIF2 α quinasas, PERK, se encuentra en la intersección de la ISR y la respuesta de proteína desplegada (UPR) que mantiene la homeostasis de las tasas de plegamiento de proteínas en el RE (10). La UPR se activa por proteínas desplegadas o mal plegadas que se acumulan en la luz del RE debido a un desequilibrio entre la carga de plegamiento de proteínas y la capacidad de plegamiento de proteínas, una condición conocida como "estrés del RE". En mamíferos, el UPR está compuesto por tres ramas de señalización mediadas por sensores transmembrana localizados en el RE, PERK, IRE1 y ATF6. Estas proteínas sensoras detectan la acumulación de proteína desplegada en el RE y transmiten la información a través de la membrana del RE, iniciando rutas de señalización únicas que convergen en la activación de una respuesta transcripcional extensa, lo que finalmente da como resultado la expansión del RE (11). Los dominios de detección de estrés luminal de PERK e IRE1 son homólogos y probablemente se activan de manera análoga mediante la unión directa a péptidos desplegados (12). Este evento de unión conduce a la oligomerización y *trans*-autofosforilación de sus dominios quinasa citosólicos y, para PERK, fosforilación de su único sustrato conocido, eIF2 α . De esta manera, la activación de PERK da como resultado una rápida reducción en la carga de proteínas recién sintetizadas que se trasladan al lumen del RE (13).

50 Tras el estrés del RE, tanto el factor de transcripción XBP1s, producido como consecuencia de una reacción de corte y empalme de ARNm no convencional iniciada por IRE1, y el factor de transcripción ATF6, producido por proteólisis y liberación de la membrana del RE, colaboran con ATF4 para inducir la gran respuesta transcripcional UPR. Las dianas transcripcionales de la UPR incluyen la maquinaria de plegamiento de proteínas del RE, la maquinaria de degradación asociada al RE y muchos otros componentes que funcionan en la ruta secretora (14). Aunque la UPR inicialmente mitiga el estrés del RE y como tal confiere citoprotección, el estrés persistente y grave del RE conduce a la activación

de la apoptosis que elimina las células dañadas (15,16).

Las terapias de molécula pequeña que inhiben la UPR y/o la respuesta integrada al estrés podrían usarse en el cáncer como agente único o en combinación con otros productos quimioterapéuticos (17,18,19), para mejorar la memoria a largo plazo (24,25), en enfermedades neurodegenerativas y asociadas a priones (20), en enfermedades de la sustancia blanca (VWM) (23) y en aplicaciones biotecnológicas que se beneficiarían de una traducción aumentada de proteínas.

Es un objeto de la presente invención proporcionar novedosos compuestos que impidan la traducción de ATF4 o que sean inhibidores de la ruta de ATF4.

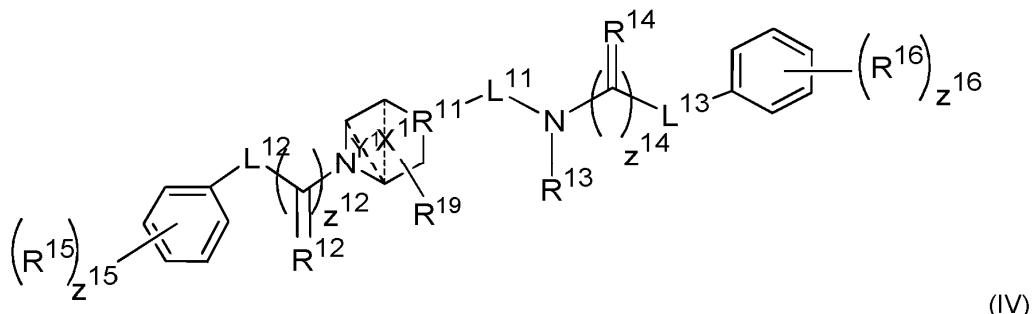
También es un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y los compuestos de fórmula (III).

También es un objetivo de la presente invención proporcionar los compuestos de la invención para su uso en un método para tratar enfermedades neurodegenerativas, cáncer y otras enfermedades/lesiones asociadas con rutas de respuesta a proteínas desplegadas activadas tales como: enfermedad de Alzheimer, lesión de la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, ictus isquémico, ictus, diabetes, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedades priónicas relacionadas, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, inflamación, fibrosis, enfermedades crónicas y agudas del hígado, enfermedades crónicas y agudas del pulmón, enfermedades crónicas y agudas del riñón, encefalopatía traumática crónica (ETC; en inglés, CTE), neurodegeneración, demencias, aterosclerosis, enfermedades oculares, arritmias, en trasplante de órganos y en el transporte de órganos para trasplante que comprende administrar inhibidores novedosos de la ruta de ATF4.

Subhas Bose, D. *et al* (Tetrahedron Letters, 31(47) 1990, páginas 6903-6906), describe un método para la escisión de los carbamatos de bencilo que implica un sistema ácido duro ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) - nucleófilo blando (EtSH). PubChem: "AKOS007163870 | C23H27ClN2O4 - PubChem" (2012-01-25); PubChem: "CID 46411251 | C22H25ClN2O4 - PubChem" (2010-07-23); PubChem: "AKOS006914510 | C23H28N2O4 - PubChem" (2012-01-25); PubChem: "AKOS008276098 | C21 H24Cl2N2O3 - PubChem" (2012-10-18); PubChem: "AKOS008275990 | C21H24Cl2N2O3 - PubChem" (2012-10-18) divulan N-[2-(4-clorofenoxy)etil]-1-(3-fenoxipropanoil)piperidin-4-carboxamida; N-[2-(4-clorofenoxy)etil]-1-(2-fenoxiacetyl)piperidin-4-carboxamida; 1-(2-fenoxiacetyl)-N-(3-fenoxipropil)piperidin-4-carboxamida; 2-(2-clorofenoxy)-N-[1-[2-(4-clorofenoxy)etil]piperidin-4-il]acetamida; 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-4-il)acetamida" y "2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)piperidin-4-il)acetamida" respectivamente. El documento WO2016/055935 A1 describe combinaciones de inhibidores de desmetilasa-1 específicos de lisina y agonistas de trombopoyetina y sus usos para tratar el cáncer y los síndromes precancerosos. El documento US 2002/0160968 A1 describe inhibidores de la formación de mononucleótido de niacinamida celular y su uso en la terapia del cáncer. El documento WO2013/124158 A1 describe compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida como los inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3 beta y su uso en terapia médica. El documento WO 2013/124169 A1 describe el uso de compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida como inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3 beta. El documento US2005/0176764 A1 describe compuestos de amina cíclica y su uso para tratar el cáncer. El documento WO2015/136463 A1 describe derivados de pirrolidinona sustituida como inhibidores de PERK y su uso en terapia médica, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer. Registro de resúmenes: RN 1297465-71-4, RN 1293327-67-9 y RN 1209601-25-1 describen los compuestos siguientes: N-(2-(3-clorofenoxy)etil)-1-(2-fenoxiacetyl)piperidin-4-carboxamida; 1-(2-fenoxiacetyl)-N-(3-fenoxipropil)piperidin-4-carboxamida y N-(2-(2,3-diclorofenoxy)etil)-1-(2-fenoxiacetyl)piperidin-4-carboxamida respectivamente. El registro de resumen RN 1879735-50-8 divulga el 4-((2-fenoxietil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Khan *et al.* divulga piperidinas y su uso como inhibidores de la ureasa.

50 **Sumario de la invención**

La invención se refiere a derivados de piperidina sustituida. Específicamente, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (IV):



en donde $X^1, Y^1, L^{11}, L^{12}, L^{13}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{19}, z^{12}, z^{14}, z^{15}$ y z^{16} son como se definen a continuación; o una sal de los mismos que incluye una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

La presente invención también se refiere al descubrimiento de que los compuestos de fórmula (IV) son inhibidores activos de la ruta de ATF4.

10 La presente invención también se refiere al descubrimiento de que los compuestos de fórmula (IV) previenen la traducción de ATF4.

Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar la enfermedad de Huntington, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratarla enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar la parálisis supranuclear progresiva (PSP), que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar la demencia, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una lesión de la médula espinal, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una lesión cerebral traumática, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar el ictus isquémico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

para su uso en un método para tratar la diabetes, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una patología seleccionada entre infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedades oculares y arritmias, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una enfermedad asociada con respuesta integrada al estrés en un paciente que necesita dicho tratamiento, incluyendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

15 Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una enfermedad asociada con la fosforilación de eIF2a en un paciente que necesita dicho tratamiento, incluyendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

20 Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una enfermedad en un paciente que necesita dicho tratamiento, incluyendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, ataxia infantil con hipomielinización del SNC y un síndrome de incapacidad intelectual.

25 Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para mejorar la memoria a largo plazo en un paciente, incluyendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

30 Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para aumentar la expresión de proteínas de una célula o un sistema de expresión *in vitro*, incluyendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a la célula o el sistema de expresión.

35 Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un paciente que necesita dicho tratamiento, incluyendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

40 Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para usar los compuestos de fórmula (IV) en el trasplante de órganos y en el transporte de órganos para trasplante.

45 También se incluyen en la presente invención métodos para coadministrar los compuestos actualmente inventados con otros principios activos.

Se incluye en la presente invención un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar enfermedades neurodegenerativas, cáncer y otras enfermedades/lesiones 50 asociadas con rutas de respuesta a proteínas desplegadas activadas tales como: enfermedad de Alzheimer, lesión de la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, ictus isquémico, ictus, diabetes, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedades priónicas relacionadas, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, inflamación, fibrosis, enfermedades crónicas y agudas del hígado, enfermedades crónicas y agudas del pulmón, enfermedades 55 crónicas y agudas del riñón, encefalopatía traumática crónica (ETC; en inglés, CTE), neurodegeneración, demencias, aterosclerosis, enfermedades oculares, arritmias, en el trasplante de órganos y en el transporte de órganos para trasplante, que comprende administrar los compuestos de fórmula (IV).

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo 60 para uso en terapia.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

- La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de síndromes de la enfermedad de Parkinson.
- La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica.
- La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la enfermedad de Huntington.
- 10 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la parálisis supranuclear progresiva (PSP).
- 15 15 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la demencia.
- La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una lesión de la médula espinal.
- 20 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una lesión cerebral traumática.
- 25 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del ictus isquémico.
- La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la diabetes.
- 30 30 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una patología seleccionada entre: infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedades oculares y arritmias.
- 35 La divulgación también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con respuesta integrada al estrés (que no forma parte de la invención).
- 40 La divulgación también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con la fosforilación de elF2a (que no forma parte de la invención).
- La divulgación también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, ataxia infantil con hipomielinización del SNC y un síndrome de incapacidad intelectual (que no forma parte de la invención).
- 45 45 La divulgación también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para mejorar la memoria a largo plazo (que no forma parte de la invención).
- La divulgación también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para aumentar la expresión de proteínas de una célula o un sistema de expresión *in vitro* (que no forma parte de la invención).
- 50 55 La divulgación también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria (que no forma parte de la invención).
- 60 La divulgación también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento en el trasplante de órganos y en el transporte de órganos para trasplante (que no forma parte de la invención).
- La divulgación también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del

5 mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una patología seleccionada entre: enfermedades neurodegenerativas, cáncer y otras enfermedades/lesiones asociadas con rutas de respuesta a proteínas desplegadas activadas tales como: enfermedad de Alzheimer, lesión de la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, ictus isquémico, ictus, diabetes, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedades priónicas relacionadas, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, inflamación, fibrosis, enfermedades crónicas y agudas del hígado, enfermedades crónicas y agudas del pulmón, enfermedades crónicas y agudas del riñón, encefalopatía traumática crónica (ETC; en inglés, CTE), neurodegeneración, demencias, aterosclerosis, enfermedades oculares, arritmias, en el trasplante de órganos y en el transporte de órganos para trasplante (que no forma parte de la invención).

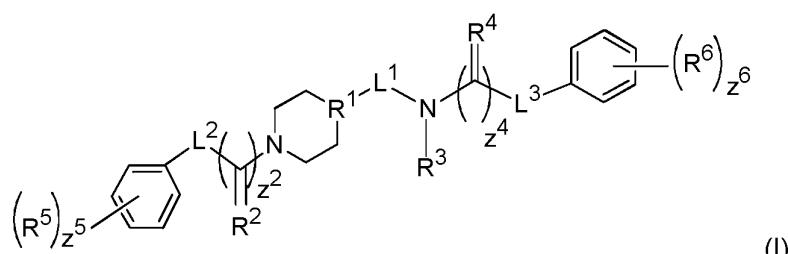
10 10 En la presente invención se incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéutico y un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La invención también se refiere a una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para su uso en terapia.

20 La invención también se refiere a una combinación para su uso en terapia que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (i) un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) otros principios activos.

25 **Descripción detallada de la invención**

Incluidos en los compuestos de la divulgación y usados en los métodos de la divulgación (que no forman parte de la invención) están los compuestos de fórmula (I):



en donde:

30 L^2 y L^3 son independientemente un enlace, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, alquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido o heteroalquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
 L^1 se selecciona entre: un enlace, -NH-, -C(R⁷)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, alquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido y heteroalquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

35 R^1 es CH-, o R^1 es C- y tomado junto con R^3 y el nitrógeno al que R^3 está unido y, opcionalmente, de 1 a 3 heteroátomos más, para formar un heterocicloalquilo, el cual está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, cloro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, oxo y -NH₂;

40 R^3 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -OCH₃, -OCH₂Ph, -C(O)Ph, -CH₃, -CF₃, -CN, -S(O)CH₃, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -C(O)CH₃, -CH(CH₃)₂, -CCH, -CH₂CCH, -SO₃H, -SO₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

45 R^2 y R^4 son independientemente NR⁸, O o S;
 R^7 se selecciona entre: =NR⁸, =O y =S;
 R^8 se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido de 1 a 6 veces con flúor;

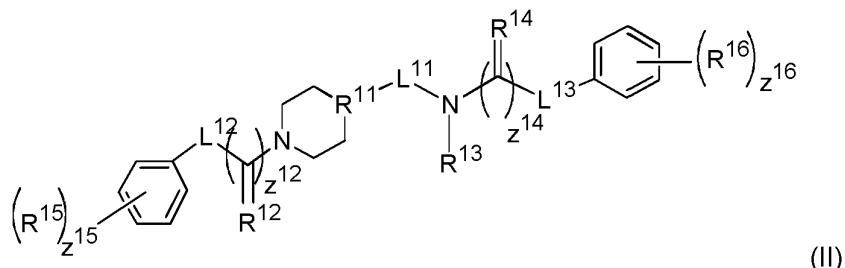
50 z^2 y z^4 son independientemente 0 o 1 y
 z^5 y z^6 son independientemente un número entero de 0 a 5;

55 y sales de los mismos.

Esta divulgación también se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) (que no forma parte de la invención).

55 Incluidos en los compuestos de la divulgación y usados en los métodos de la divulgación (que no forman parte de la

invención) están los compuestos de fórmula (II):



5 en donde:

L^{12} y L^{13} son independientemente: $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ y $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$;

L^{11} se selecciona entre: un enlace, $-\text{CH}_2-$ y $-\text{C}(\text{O})-$;

10 R¹¹ es CH- y R¹³ es hidrógeno, o R¹¹ es C- y tomado junto con R¹³ y el nitrógeno al que R¹³ está unido forman una oxazolidina, que está opcionalmente sustituida con oxo;

R^{15} y R^{16} son independientemente hidrógeno o cloro;

R^{12} y R^{14} son O;

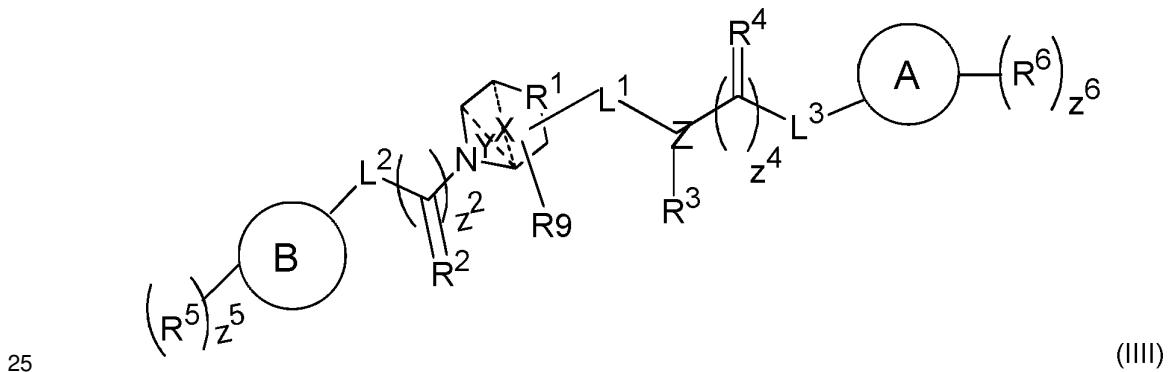
Z^{12} y z^{14} son independientemente 0 o 1 y

15 Z^{15} y z^{16} son independientemente un número entero de 0 a 5;

y sales de los mismos.

20 Esta divulgación también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (II) (que no forman parte de la invención).

Incluidos en los compuestos de la divulgación y usados en los métodos de la divulgación (que no forman parte de la invención) están los compuestos de fórmula (III):



en donde:

30 L^2 se selecciona entre: un enlace, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, alquíleno C_{1-6} sustituido o no sustituido o heteroalquíleno C_{1-6} sustituido o no sustituido o L^2 se toma también junto con B para formar un heterocicloalquilo;

Si el grupo L^3 es un enlace, el sustituyente en la otra terminal de L^3 se toma junto con A para formar un heterocicloalquilo; L^3 se selecciona entre: un enlace, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, alquieno C_{1-6} sustituido o no sustituido o heteroalquieno C_{1-6} sustituido o no sustituido o L^3 se toma también junto con A para formar un heterocicloalquilo;

35 L^1 se selecciona entre: un enlace, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, alquileno C_{1-6} sustituido o no sustituido y heteroalquileno C_{1-6} sustituido o no sustituido;

40 veces con flúor, oxo y $-NH_2$; R^3 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, $-OCH_3$, $-OCH_2Ph$, $-C(O)Ph$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CCH$, $-CH_2CCH$, $-SO_3H$, $-SO_3NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHOH$, $-OCE_2$, $-OCH_2E_2$ alqueno C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido

o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, con la condición de que R³ está ausente cuando Z es un nitrógeno unido a heteroarilo;

R²y R⁴ son independientemente NR⁸, O o S;

5 R⁷ se selecciona entre: =NR⁸, =O y =S;

R⁸ se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido de 1 a 6 veces con flúor;

R⁹ se selecciona entre: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -OH, alquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH y -NH₂;

A y B son independientemente arilo o heteroarilo;

10 z² y z⁴ son independientemente 0 o 1;

z⁵ y z⁶ son independientemente un número entero de 0 a 5;

X está ausente o presente como alquilo C₁₋₂ o alquilo C₁₋₂ sustituido de 1 a 2 veces con flúor, donde las líneas discontinuas representan enlaces opcionales de la cadena alquilo de X;

15 Y está ausente o presente como alquilo C₁₋₂ o alquilo C₁₋₂ sustituido de 1 a 2 veces con flúor, donde las líneas discontinuas representan enlaces opcionales de la cadena alquilo de Y; y

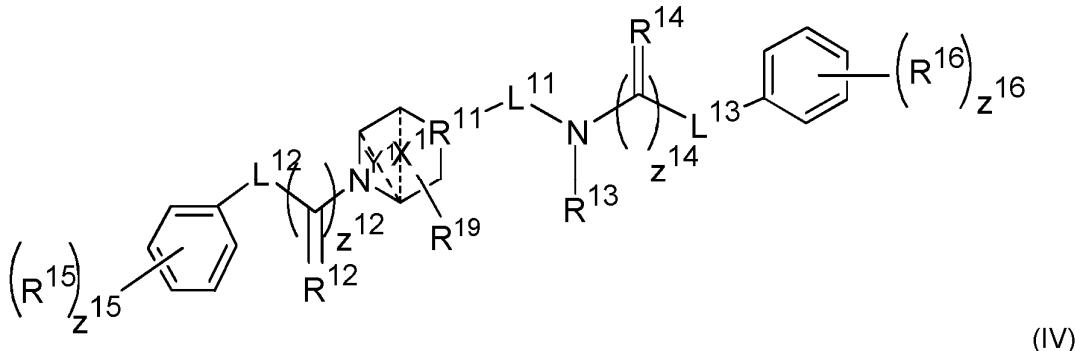
Z es nitrógeno o un heteroarilo unido a nitrógeno;

y sales de los mismos.

20 Esta divulgación también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (III) (que no forman parte de la invención).

Incluidos en los compuestos de la invención y usados en los métodos de la invención están los compuestos de fórmula (IV):

25



en donde:

30 L¹² y L¹³ son independientemente: -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O- y -O-CH₂-CH₂-CH₂;

L¹¹ se selecciona entre: un enlace, -CH₂- y -C(O)-;

R¹¹ es CH- y R¹³ es hidrógeno, o R¹¹ es C- y tomado junto con R¹³ y el nitrógeno al que R¹³ está unido forman una oxazolidina, que está opcionalmente sustituida con oxo;

35 R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno o cloro;

R¹² y R¹⁴ son O;

R¹⁹ se selecciona entre: hidrógeno, flúor, cloro, -OH, alquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo y -OH;

z¹² y z¹⁴ son independientemente 0 o 1;

40 z¹⁵ y z¹⁶ son independientemente un número entero de 0 a 5;

X¹ está ausente o presente como alquilo C₁₋₂ o alquilo C₁₋₂ sustituido de 1 a 2 veces con flúor, donde las líneas discontinuas representan enlaces opcionales de la cadena alquilo de X e

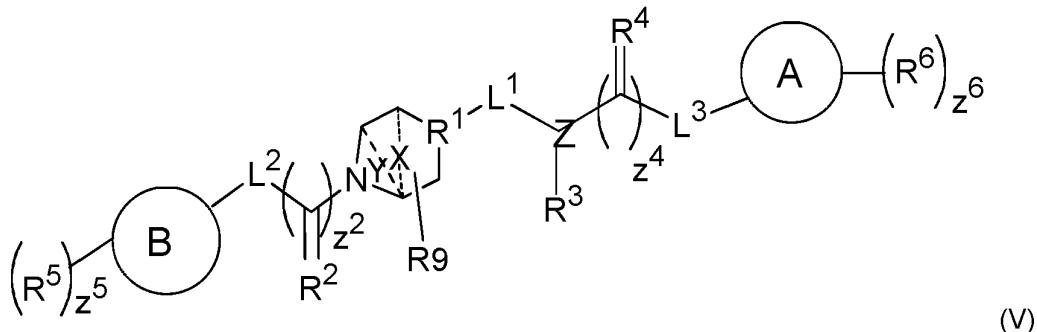
Y¹ está ausente o presente como alquilo C₁₋₂ o alquilo C₁₋₂ sustituido de 1 a 2 veces con flúor, donde las líneas discontinuas representan enlaces opcionales de la cadena alquilo de Y;

45

y sales de los mismos; en donde el compuesto de fórmula (IV) no es 4-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo; N-[2-(4-clorofenoxy)etil]-1-(3-fenoxipropanoil)piperidin-4-carboxamida; N-[2-(4-clorofenoxy)etil]-1-(2-fenoxiacetil)piperidin-4-carboxamida; 1-(2-fenoxiacetil)-N-(3-fenoxipropil)piperidin-4-carboxamida; 2-(2-clorofenoxy)-N-[1-[2-(4-clorofenoxy)etil]piperidin-4-il]acetamida; 2-(4-clorofenoxy)-N-[1-[2-(4-clorofenoxy)acetil]piperidin-4-il]acetamida; 2-(4-clorofenoxy)-N-[1-[2-(4-clorofenoxy)etil]piperidin-4-il]acetamida; N-(2-(3-clorofenoxy)etil)-1-(2-fenoxiacetil)piperidin-4-carboxamida; 1-(2-fenoxiacetil)-N-(3-fenoxipropil)piperidin-4-carboxamida o N-(2-(2,3-diclorofenoxy)etil)-1-(2-fenoxiacetil)piperidin-4-carboxamida.

Esta invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (IV).

5 Incluidos en los compuestos de la divulgación y usados en los métodos de la divulgación (que no forman parte de la invención) están los compuestos de fórmula (V):



en donde:

- 10 L^2 se selecciona entre: un enlace, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, alquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido o heteroalquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido o L^2 se toma también junto con B para formar un heterocicloalquilo; L^3 se selecciona entre: un enlace, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, alquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido o heteroalquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido o L^3 se toma también junto con A para formar un heterocicloalquilo;
- 15 L^1 se selecciona entre: un enlace, -NH-, -C(R⁷)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, alquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido y heteroalquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
- 18 R^1 es CH-, o R^1 es C- y tomado junto con R^3 y el nitrógeno al que R^3 está unido y, opcionalmente, de 1 a 3 heteroátomos más, para formar un heterocicloalquilo, el cual está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
- 20 flúor, cloro, alquilo C₁₋₆, alquílio C₁₋₆ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, oxo y -NH₂;
- 22 R^3 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -OCH₃, -OCH₂Ph, -C(O)Ph, -CH₃, -CF₃, -CN, -S(O)CH₃, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -C(O)CH₃, -CH(CH₃)₂, -CCH, -CH₂CCH, -SO₃H, -SO₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, con la condición de que R^3 está ausente cuando Z es un nitrógeno unido a heteroarilo;
- 24 R^2 y R^4 son independientemente NR⁸, O o S;
- 25 R^7 se selecciona entre: =NR⁸, =O y =S;
- 27 R^8 se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquílio C₁₋₆ sustituido de 1 a 6 veces con flúor;
- 29 R^9 se selecciona entre: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -OH, alquilo C₁₋₃ y alquílio C₁₋₃ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH y -NH₂;
- 31 A y B son independientemente arilo o heteroarilo;
- 32 z^2 y z^4 son independientemente 0 o 1;
- 33 z^5 y z^6 son independientemente un número entero de 0 a 5;
- 34 X está ausente o presente como alquilo C₁₋₂ o alquílio C₁₋₂ sustituido de 1 a 2 veces con flúor, donde las líneas discontinuas representan enlaces opcionales de la cadena alquilo de X;
- 35 Y está ausente o presente como alquilo C₁₋₂ o alquílio C₁₋₂ sustituido de 1 a 2 veces con flúor, donde las líneas discontinuas representan enlaces opcionales de la cadena alquilo de Y; y
- 36 Z es nitrógeno o un heteroarilo unido a nitrógeno;

y sales de los mismos.

45 Esta divulgación también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (V) (que no forman parte de la invención).

Incluidos en los compuestos de fórmula (III) están:

- 48 2-(4-clorofenoxi)-N-(1-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperidin-4-il)acetamida;
- 50 8-(2-(4-clorofenoxi)acetil)-3-(2-(4-clorofenoxi)ethyl)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;

2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-3-il)acetamida;
 5 N-(2-(4-clorofenoxy)etil)-1-(3-(4-clorofenoxy)propanoil)piperidin-4-carboxamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propanoil)piperidin-4-il)acetamida;
 10 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)piperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-((1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-4-il)metil)acetamida;
 N-(1-(2-((5-cloroisotiazol-3-il)oxi)etil)piperidin-4-il)-2-(4-clorofenoxy)acetamida;
 15 N-(1-(3-((5-cloroisotiazol-3-il)oxi)propil)piperidin-4-il)-2-(4-clorofenoxy)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)-2-hidroxipropil)piperidin-4-il)acetamida;
 (R)-2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)-2-hidroxipropil)piperidin-4-il)acetamida;
 20 (S)-2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)-2-hidroxipropil)piperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)-2-fluoropropil)piperidin-4-il)acetamida;
 25 2-(4-clorofenoxy)-N-(2-(3-(4-clorofenoxy)-2-hidroxipropil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)-2-metoxipropil)piperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-((6-cloropiridin-3-il)oxi)propil)piperidin-4-il)acetamida;
 30 2-(4-clorofenoxy)-N-(2-(3-(4-clorofenoxy)propil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamida;
 N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-2-((5-cloropiridin-2-il)oxi)acetamida;
 35 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-((5-cloropiridin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(3,4-diclorofenoxy)propil)piperidin-4-il)acetamida;
 40 4-(2-((4-clorofenoxy)metil)-1H-imidazol-1-il)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidina;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-metilpiperidin-4-il)acetamida;
 N-(4-clorofenetil)-1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-4-carboxamida;
 45 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propanoil)piperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(4-(4-clorofenil)butanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)acetamida;
 50 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-3-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(2-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-3-il)etil)acetamida;
 N-((1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-3-il)metil)-2-((6-cloropiridin-3-il)oxi)acetamida;
 55 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-fluoropiperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(2-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamida;
 60 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-((1R,2R)-2-(4-clorofenoxy)ciclopropan-1-carbonil)piperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-((1R,2S)-2-(4-clorofenoxy)ciclopropan-1-carbonil)piperidin-4-il)acetamida;
 N-((1-((1S,2R)-2-(4-clorobencil)ciclopropan-1-carbonil)piperidin-4-il)-2-(4-clorofenoxy)acetamida;

N-(1-((1R,2R)-2-(4-clorobencil)ciclopropan-1-carbonil)piperidin-4-il)-2-(4-clorofenoxy)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenil)ciclopropan-1-carbonil)piperidin-4-il)acetamida;
 5 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(4-(4-clorofenil)butanoil)piperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)-3-metilpiperidin-4-il)acetamida;
 10 N,1-bis(2-(4-clorofenoxy)etil)piperidin-4-carboxamida;
 N-(2-(4-clorofenoxy)etil)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-carboxamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)-3-hidroxipiperidin-4-il)acetamida;
 15 6-cloro-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)croman-2-carboxamida;
 N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-2-((6-cloropiridin-3-il)oxi)acetamida;
 20 N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-2-(3,4-diclorofenoxy)acetamida;
 N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-2-(2,4-diclorofenoxy)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-((1R,5S)-8-(3-(4-clorofenoxy)propil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida;
 25 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(3,4-diclorofenoxy)etil)-3-fluoropiperidin-4-il)acetamida;
 N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)-3-fluoropiperidin-4-il)-2-(3,4-diclorofenoxy)acetamida;
 30 2-(4-clorofenoxy)-N-((1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)metil)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)-3-fluoropiperidin-4-il)acetamida;
 ácido 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoico;
 35 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)-2-oxopiperidin-4-il)acetamida;
 ácido 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(2-(3,4-diclorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoico;
 40 ácido 2-(4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)-4-(3,4-diclorofenoxy)butanoico;
 N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-2-(4-(difluorometoxi)fenoxi)acetamida;
 N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-2-(4-ciclopropilfenoxi)acetamida;
 45 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida;
 ácido 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2-carboxílico y
 50 ácido 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2-carboxílico
 y sales de los mismos que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Incluidos en los compuestos de fórmula (IV) están:

55 8-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-(2-(4-clorofenoxy)etil)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-3-il)acetamida;
 N-(2-(4-clorofenoxy)etil)-1-(3-(4-clorofenoxy)propanoil)piperidin-4-carboxamida;
 60 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propanoil)piperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-((1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-4-il)metil)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(2-(3-(4-clorofenoxy)propil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(3,4-diclorofenoxy)propil)piperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-metilpiperidin-4-il)acetamida;
 N-(4-clorofenetyl)-1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-4-carboxamida;

2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(4-(4-clorofenil)butanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-3-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(2-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-3-il)etil)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-fluoropiperidin-4-il)acetamida;
 5 2-(4-clorofenoxy)-N-(2-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(4-(4-clorofenil)butanoil)piperidin-4-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)-3-metilpiperidin-4-il)acetamida;
 N,1-bis(2-(4-clorofenoxy)etil)piperidin-4-carboxamida;
 N-(2-(4-clorofenoxy)etil)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-carboxamida;
 10 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)-3-hidroxipiperidin-4-il)acetamida;
 N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-2-(3,4-diclorofenoxy)acetamida;
 N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-2-(2,4-diclorofenoxy)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-((1R,5S)-8-(3-(4-clorofenoxy)propil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(3,4-diclorofenoxy)etil)-3-fluoropiperidin-4-il)acetamida;
 15 N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)-3-fluoropiperidin-4-il)-2-(3,4-diclorofenoxy)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)metil)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)-3-fluoropiperidin-4-il)acetamida y
 ácido 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2-carboxílico

20 y sales de los mismos que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

L¹ puede ser un enlace o alquieno alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido. L¹ puede ser alquíleno C₁-C₅. L¹ puede ser alquíleno C₁-C₃. L¹ puede ser metíleno sustituido o no sustituido. L¹ puede ser un enlace. L¹ puede ser un alquíleno no sustituido. L¹ puede ser un metíleno no sustituido. L¹ puede ser un etíleno no sustituido. L¹ puede ser un metíleno sustituido con un alquilo no sustituido. L¹ puede ser un metíleno sustituido con un alquilo C₁-C₄ no sustituido. L¹ puede ser un metíleno sustituido con un alquilo C₁-C₃ no sustituido.

De manera adecuada, R³ es hidrógeno. De manera adecuada, R³ es -CH₂CCH.

30 De manera adecuada, R³ es alquíleno C₁-₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. De manera adecuada, R³ es alquíleno C₁-₆ sustituido o no sustituido. De manera adecuada, R³ es alquilo C₁-C₅ sustituido o no sustituido. De manera adecuada, R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido. De manera adecuada, R³ es alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido. De manera adecuada, R³ es alquilo C₁-C₂ sustituido o no sustituido. De manera adecuada, R³ es alquilo C₁-C₁ sustituido o no sustituido. De manera adecuada, R³ es heteroalquilo sustituido o no sustituido. De manera adecuada, R³ es heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido. De manera adecuada, R³ es heteroalquilo de 2 a 8 no sustituido.

40 En realizaciones, R⁵ es independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -OCH₃, -OCH₂Ph, -C(O)Ph, -CH₃, -CF₃, -CN, -S(O)CH₃, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -C(O)CH₃, -CH(CH₃)₂, -CCH, -CH₂CCH, -SO₃H, -SO₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHOH, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, alquíleno C₁-₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R⁵ es independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -OCH₃, -OCH₂Ph, -CH₃, -OH, -CF₃, -CN, -S(O)CH₃, -NO₂, -C(O)CH₃, -C(O)Ph, -CH(CH₃)₂ o -CCH. En realizaciones, R⁵ es -F. En realizaciones, R⁵ es -Cl. En realizaciones, R⁵ es -Br. En realizaciones, R⁵ es -I. En realizaciones, R⁵ es alquíleno C₁-₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R⁵ es alquíleno C₁-₆ no sustituido, heteroarilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. En realizaciones, R⁵ es -OCH₃. En realizaciones, R⁵ es -OCH₂Ph. En realizaciones, R⁵ es -CH₃. En realizaciones, R⁵ es -OH. En realizaciones, R⁵ es -CF₃. En realizaciones, R⁵ es -CN. En realizaciones, R⁵ es -S(O)CH₃. En realizaciones, R⁵ es -NO₂. En realizaciones, R⁵ es -C(O)CH₃. En realizaciones, R⁵ es -C(O)Ph. En realizaciones, R⁵ es -CH(CH₃)₂. En realizaciones, R⁵ es -CCH. En realizaciones, R⁵ es -CH₂CCH. En realizaciones, R⁵ es -SO₃H. En realizaciones, R⁵ es -SO₂NH₂. En realizaciones, R⁵ es -NHC(O)NH₂. En realizaciones, R⁵ es -NHC(O)H. En realizaciones, R⁵ es -NHOH. En realizaciones, R⁵ es -OCH₃. En realizaciones, R⁵ es -OCF₃. En realizaciones, R⁵ es -OCHF₂.

60 En realizaciones, R⁶ es independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -OCH₃, -OCH₂Ph, -C(O)Ph, -CH₃, -CF₃, -CN, -S(O)CH₃, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -C(O)CH₃, -CH(CH₃)₂, -CCH, -CH₂CCH, -SO₃H, -SO₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHOH, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, alquíleno C₁-₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R⁶ es independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -OCH₃, -OCH₂Ph, -CH₃, -OH, -CF₃, -CN, -S(O)CH₃, -NO₂, -C(O)CH₃, -C(O)Ph, -CH(CH₃)₂ o -CCH. En realizaciones, R⁶ es -F. En realizaciones, R⁶ es -Cl. En realizaciones, R⁶ es -Br. En realizaciones,

R⁶ es -I. En realizaciones, R⁶ es alquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R⁶ es alquíleno C₁₋₆ no sustituido, heteroarilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. En 5 realizaciones, R⁶ es -OCH₃. En realizaciones, R⁶ es -OCH₂Ph. En realizaciones, R⁶ es -CH₃. En realizaciones, R⁶ es -OH. En realizaciones, R⁶ es -CF₃. En realizaciones, R⁶ es -CN. En realizaciones, R⁶ es -S(O)CH₃. En realizaciones, R⁶ es -NO₂. En realizaciones, R⁶ es -C(O)CH₃. En realizaciones, R⁶ es -C(O)Ph. En realizaciones, R⁶ es -CH(CH₃)₂. En realizaciones, R⁶ es -CCH. En realizaciones, R⁶ es -CH₂CCH. En realizaciones, R⁶ es -SO₃H. En realizaciones, R⁶ es -SO₂NH₂. En realizaciones, R⁶ es -NHC(O)NH₂. En realizaciones, R⁶ es -NHC(O)H. En realizaciones, R⁶ es -NHOH. 10 En realizaciones, R⁶ es -OCH₃. En realizaciones, R⁶ es -OCF₃. En realizaciones, R⁶ es -OCHF₂.

En realizaciones, R² es NR⁸. En realizaciones, R² es NH. En realizaciones, R² es O. En realizaciones, R² es S. En realizaciones, R⁴ es NR⁸. En realizaciones, R⁴ es NH. En realizaciones, R⁴ es O. En realizaciones, R⁴ es S. En realizaciones, R² y R⁴ son NH. En realizaciones, R² y R⁴ son O. En realizaciones, R² y R⁴ son S. En realizaciones, R² y R⁴ son NR⁸. 15 En realizaciones, L² es un enlace. En realizaciones, L² es un alquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido. En realizaciones, L² es un heteroalquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido. En realizaciones, L² es L^{2A}-L^{2B}-L^{2C} y L^{2A} está unido al fenilo sustituido o no sustituido, el cual puede estar sustituido con R⁵. L^{2A} es un enlace, -O-, -S-, -NH-, -S(O)- o -S(O)₂. L^{2B} es un enlace o alquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido. L^{2C} es un enlace, -O- o -NH-. En realizaciones, L^{2A} es un enlace. En realizaciones, L^{2A} es -O-. En realizaciones, L^{2A} es -S-. En realizaciones, L^{2A} es -NH-. En 20 realizaciones, L^{2A} es -S(O)-. En realizaciones, L^{2A} es -S(O)₂. En realizaciones, L^{2B} es un enlace. En realizaciones, L^{2B} es un alquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido. En realizaciones, L^{2B} es un alquíleno C₁₋₆ no sustituido. En realizaciones, L^{2B} es un alquíleno C_{1-C₅} sustituido o no sustituido. En realizaciones, L^{2B} es un alquíleno C_{1-C₅} no sustituido. En realizaciones, L^{2B} es un alquíleno C_{1-C₄} sustituido o no sustituido. En realizaciones, L^{2B} es un alquíleno C_{1-C₄} no sustituido. En realizaciones, L^{2B} es un alquíleno C_{1-C₃} sustituido o no sustituido. En realizaciones, L^{2B} es un alquíleno C_{1-C₆} sustituido o no sustituido. En realizaciones, L^{2B} es un alquíleno C_{1-C₅} sustituido. En realizaciones, L^{2B} es un alquíleno C_{1-C₆} sustituido. En realizaciones, L^{2B} es un alquíleno C_{1-C₄} sustituido. 25 En realizaciones, L^{2B} es un alquíleno C_{1-C₆} sustituido con -CF₃. En realizaciones, L^{2C} es un enlace. En realizaciones, L^{2C} es -O-. En realizaciones, L^{2C} es -NH-. En realizaciones, L^{2A} es un enlace; L^{2B} es metíleno no sustituido y L^{2C} es -O-. 30

En realizaciones, L³ es un enlace. En realizaciones, L³ es un alquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido. En realizaciones, L³ es un heteroalquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido. En realizaciones, L³ es L^{3A}-L^{3B}-L^{3C} y L^{3A} está unido al fenilo sustituido o no sustituido, el cual puede estar sustituido con R⁵. L^{3A} es un enlace, -O-, -S-, -NH-, -S(O)- o -S(O)₂. L^{3B} es un enlace o alquíleno C₁₋₆ sustituido o no sustituido. L^{3C} es un enlace, -O- o -NH-. En realizaciones, L^{3A} es un enlace. 35 En realizaciones, L^{3A} es -O-. En realizaciones, L^{3A} es -S-. En realizaciones, L^{3A} es -NH-. En realizaciones, L^{3A} es -S(O)-. En realizaciones, L^{3A} es -S(O)₂. En realizaciones, L^{3B} es un enlace. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₅} sustituido o no sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₆} no sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₅} sustituido o no sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₅} no sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₄} sustituido o no sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₄} no sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₃} sustituido o no sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₃} no sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₅} sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₆} sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₅} sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₆} sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₄} sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₄} sustituido. 40 En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₃} sustituido o no sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₃} no sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₅} sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₆} sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₅} sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₆} sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₄} sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₄} sustituido. En realizaciones, L^{3B} es un alquíleno C_{1-C₆} sustituido con -CF₃. En realizaciones, L^{3C} es un enlace. En realizaciones, L^{3C} es -O-. En realizaciones, L^{3C} es -NH-. En realizaciones, L^{3A} es un enlace; L^{3B} es metíleno no sustituido y L^{3C} es -O-. 45

En realizaciones, el símbolo z² es 0. En realizaciones, el símbolo z² es 1. En realizaciones, el símbolo z⁴ es 0. En realizaciones, el símbolo z⁴ es 1. En realizaciones, los símbolos z² y z⁴ son 0. En realizaciones, los símbolos z² y z⁴ son 1. En realizaciones, el símbolo z⁵ es 0. En realizaciones, el símbolo z⁵ es 1. En realizaciones, el símbolo z⁵ es 2. En realizaciones, el símbolo z⁵ es 3. En realizaciones, el símbolo z⁵ es 4. En realizaciones, el símbolo z⁶ es 0. En 50 realizaciones, el símbolo z⁶ es 1. En realizaciones, el símbolo z⁶ es 2. En realizaciones, el símbolo z⁶ es 3. En realizaciones, el símbolo z⁶ es 4.

El experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la fórmula (III). De hecho, en ciertas realizaciones de la invención, se pueden preferir las sales que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (IV) sobre el compuesto libre o no de sal respectivo. Por consiguiente, la invención se refiere además a las sales, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la fórmula (IV).

Las sales, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de la invención se preparan fácilmente por los expertos en la técnica.

Habitualmente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención.

- Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, 4-acetamidobenzoato, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (besilato), benzoato, bisulfato, bitartrato, butirato, edetato de calcio, alcanforato, alcanforsulfonato (camsilato), caprato (decanoato), caproato (hexanoato), caprilato (octanoato), cinamato, citrato, ciclamato, digluconato, 2,5-dihidroxibenzoato, disuccinato, 5 dodecilsulfato (estolato), edetato (etilendiaminatetraacetato), estolato (laurilsulfato), etan-1,2-disulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formiato, fumarato, galactarato (mucato), gentisato (2,5-dihidroxibenzoato), glucoheptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hexilresorcinato, hipurato, hidrabamina (*N,N*-di(deshidroabietil)-etilendiamina), bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, hidroxinaftoato, isobutirato, 10 lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), metilsulfato, mucato, naftalen-1,5-disulfonato (napadisilato), naftalen-2-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, *p*-aminobencenosulfonato, *p*-aminosalicilato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, persulfato, feniacetato, 15 feniletilbarbiturato, fosfato, poligalacturonato, propionato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), piroglutamato, piruvato, salicilato, sebacato, estearato, subacetato, succinato, sulfamato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietyoduro, undecanoato, undecilenato y valerato.
- 15 Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, aluminio, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (TRIS, trometamina), arginina, benetamina (*N*-bencilfenetilamina), benzatina (*N,N*-dibenciletilendiamina), *bis*-(2-hidroxietil)amina, bismuto, calcio, cloroprocaina, colina, clemizol (1-*p* clorobencil-2-pirrolildin-1'-ilmetilbenzimidazol), ciclohexilamina, dibenciletilendiamina, dietilamina, dietiltriamina, dimetilamina, 20 dimetiletanolamina, dopamina, etanolamina, etilendiamina, L-histidina, hierro, isoquinolina, lepidina, litio, lisina, magnesio, meglumina (*N*-metilglucamina), piperazina, piperidina, potasio, procaína, quinina, quinolina, sodio, estroncio, t-butilamina y cinc.
- 25 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados centro quiral) y pueden, por lo tanto, existir en forma de enantiómeros individuales, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas o en forma de mezclas de las mismas. Pueden estar presentes centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Donde la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de fórmula (III) o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica, la estructura pretende abarcar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula (III) que contienen uno o más centros quirales se 30 pueden usar en forma de mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecidas o en forma de estereoisómeros individuales enantioméricamente o diastereoméricamente puros.
- 35 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (III) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden contener compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los enumerados en la fórmula (III) y siguientes, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de dichos isótopos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como 2H, 3H, 11C, 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 31P, 32P, 35S, 18F, 36Cl, 123I y 125I.
- 40 40 Los compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como 3H o 14C, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiatos, es decir, 3H y carbono-14, es decir, 14C, se prefieren en particular por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos 11C y 18F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones) y los isótopos 125I 45 son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de un solo fotón), son útiles en la obtención de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, 2H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos en general se pueden preparar sustituyendo un reactivo 50 marcado con isótopos fácilmente disponible por un reactivo no marcado con isótopos.
- 55 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (III) también pueden contener dobles enlaces u otros centros de geometría asimétrica. Donde la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la fórmula (III) o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica, la estructura pretende abarcar el isómero geométrico trans (E), el isómero geométrico cis (Z) y todas las mezclas de los mismos. De manera análoga, todas las formas tautoméricas están incluidas también en la fórmula (III) tanto si dichos tautómeros existen en equilibrio o de manera predominante en una forma.
- 60 Los compuestos de fórmula (III) o las sales, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos pueden existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina o como una mezcla de las mismas. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en donde se incorporan moléculas de disolvente en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos en donde el agua es el disolvente que se incorpora en la red cristalina habitualmente se denominan "hidratos". Los hidratos incluyen

hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

El experto en la técnica apreciará que ciertos compuestos de fórmula (III) o sales, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos existen en forma cristalina, que incluye los diversos solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en diferentes estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes habitualmente se conocen como "polimorfos". Los polimorfos pueden tener la misma composición química pero diferir en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener propiedades físicas diferentes tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Habitualmente, los polimorfos exhiben diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X de polvo, que pueden usarse para su identificación. El experto apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, usados para elaborar el compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión o disolvente pueden dar como resultado polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro en determinadas condiciones.

15 Aunque generalmente se han enumerado aspectos de cada variable por separado para cada variable, esta invención incluye aquellos compuestos en los que varios o cada aspecto de la fórmula (III) se seleccionan entre cada uno de los aspectos enumerados anteriormente. Por lo tanto, la presente invención pretende incluir todas las combinaciones de aspectos para cada variable.

20 Definiciones

25 "Alquilo" y "alquileno" y los derivados de los mismos, se refiere a una cadena de hidrocarburo que tiene el número especificado de "átomos miembros". Siendo alquilo monovalente y siendo alquileno bivalente. Por ejemplo, Alquilo C₁-C₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos miembros. Los grupos alquilo pueden ser saturados, insaturados, lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramas. Alquilo y alquileno incluyen metilo, etilo, etileno, propilo (n-propilo e isopropilo), buteno, butilo (n-butilo, isobutilo y t-butilo), pentilo, metilciclopropano y hexilo.

30 En una realización, "alquilo" y "alquileno" incluyen además cicloalquilo en la cadena de carbono, por ejemplo -ciclopropan CH₃-.

35 "Alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo en donde "alquilo" es como se define en el presente documento. Por ejemplo, alcoxi C₁-C₄ se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos miembros. Los grupos alcoxi ramificados representativos tienen una, dos o tres ramas. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

40 "Arilo" se refiere a un anillo hidrocarburo aromático. Los grupos arilo son sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce átomos miembros del anillo, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 átomos miembros, tales como fenilo, naftaleno, tetrahidronaftaleno y bifenilo. Convenientemente, el arilo es fenilo.

45 "Cicloalquilo", a menos que se defina de otro modo, se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado, no aromático, que tiene de tres a siete átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillo monocíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₇ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos miembros. Los ejemplos de cicloalquilo como se usan en el presente documento incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno y cicloheptilo.

"Halo" se refiere a los radicales halógeno flúor, cloro, bromo y yodo.

50 "Heteroarilo" se refiere a un anillo de 4 a 8 miembros aromático, monocíclico, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos, con la condición de que cuando el número de átomos de carbono es 3, el anillo aromático contiene al menos dos heteroátomos o a dicho anillo aromático condensado a uno o más anillos, tales como anillos heteroarilo, anillos arilo, anillos heterocíclicos, anillos cicloalquilo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Heteroarilo incluye, pero no se limita a: benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzopirazinilo, benzotriazolilo, benzotriazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, benzofuranilo, 9H- α -carbolinilo, cinolinilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, indolizinilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxotiadiazolilo, ftalazinilo, piridilo, pirrolilo, purinilo, pteridinilo, fenazinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirrolizinilo, pirimidilo, isotiazolilo, furazanilo, pirimidinilo, tetrazinilo, isoxazolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, tienilo, tienfeno, triazolilo, triazinilo, tetrazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, tetrazolilo, tiazolilo y tiazolidinilo. De manera adecuada, el heteroarilo se selecciona entre: pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo y tienilo. De manera adecuada, el heteroarilo es un grupo piridilo o un grupo imidazolilo. De manera adecuada, el heteroarilo es un piridilo.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático, saturado o insaturado, que contiene de 4 a 12 átomos miembros, de los cuales de 1 a 11 son átomos de carbono y de 1 a 6 son heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo

que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo son sistemas de anillo monocíclicos o un anillo monocíclico condensado con un anillo arilo o un anillo heteroarilo que tiene de 3 a 6 átomos miembros. Heterocicloalquilo incluye: pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, tiazolidinilo, piperidinilo, 5 homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, 1,3-oxazolidin-2-ona, hexahidro-1H-azepina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-bencimidazol, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo y azetidinilo. De manera adecuada, "heterocicloalquilo" incluye: piperidina, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirrolidina.

10 "Heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

"Heteroalquilo" y "heteroalquileno" por sí mismos o en combinación con otro térmico, significan, a menos que se indique de otro modo, una cadena lineal o ramificada, estable, no cíclica o combinaciones de la misma, incluyendo al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en 15 la que los átomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden oxidarse y el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente puede cuaternizarse. Siendo heteroalquilo monovalente y siendo heteroalquileno bivalente. Los grupos heteroalquilo y heteroalquileno se pueden tomar junto con otro sustituyente para formar un grupo heterocicloalquilo. El heteroátomo o heteroátomos O, N, P, S y Si se puede colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o heteroalquileno o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan 20 a:

-CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₃, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CHN(CH₃)₂, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃ y -CN. Los ejemplos 25 incluyen, pero no se limitan a: -CH₃, -CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)CH₂-, -CH₂-S-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -S(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₂-, -CH=CH-O-CH₂-, -Si(CH₃)₂CH₂-, -N(CH₃)CH₂-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-. -CH₂-CH=N-OCH₂-, -CH=CHN(CH₃)CH₂-, -O-CH₂- y -O-CH₂-CH₂-. Hasta dos o tres heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃.

30 "Sustituido", como se usa en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, se refiere a que el resto químico en cuestión tiene de uno a nueve sustituyentes, de manera adecuada de uno a cinco sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en:

flúor,
cloro,
bromo,
35 yodo,
alquilo C₁₋₆,
alquilo C₁₋₆ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
-Oalquilo C₁₋₆,
40 -Oalquilo C₁₋₆ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
mercapto,
-SR^X,
45 donde R^X se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
-S(O)R^X,
50 donde R^X se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
oxo,
hidroxi,
amino,
55 -NHR^X,
donde R^X se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
-NR^{X1}R^{X2},
60 donde R^{X1} y R^{X2} se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN, guanidino,
-C(O)OH,
-C(O)OR^X,

- donde R^x se selecciona entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
 -C(O)NH₂,
 -C(O)NHR^x,
- 5 donde R^x se selecciona entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
 -C(O)NR^{x1}R^{x2},
- 10 donde R^{x1} y R^{x2} se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
- S(O)₂NH₂,
 -S(O)₂NHR^x
- 15 donde R^x se selecciona entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
 -S(O)₂NR^{x1}R^{x2},
- 20 donde R^{x1} y R^{x2} se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
 -NHS(O)₂H,
 -NHS(O)₂R^x donde R^x se selecciona entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
 -NHC(O)H,
 -NHC(O)R^x,
- 25 donde R^x se selecciona entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
 -NHC(O)NH₂,
 -NHC(O)NHR^x,
- 30 donde R^x se selecciona entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
 -NHC(O)NR^{x1}R^{x2},
- 35 donde R^{x1} y R^{x2} se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
- 40 nitro y
 ciano.

"Sustituido" de manera adecuada significa que el resto químico en cuestión tiene de uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 45 flúor,
 cloro,
 bromo,
 yodo,
 alquilo C_{1-4} ,
- 50 alquilo C_{1-4} sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
 -Oalquilo C_{1-4} ,
 -Oalquilo C_{1-4} sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH₂ y -CN,
- 55 -SH,
 S(O)₂H,
 oxo,
 hidroxi,
 amino.
- 60 -NHR^x,
 donde R^x se selecciona entre alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-6} sustituido de una a 4 veces por flúor,
 -NR^{x1}R^{x2},
 donde R^{x1} y R^{x2} se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido de una a cuatro veces por flúor,

guanidino,
 -C(O)OH,
 -C(O)OR^x,
 donde R^x se selecciona entre alquilo C1-4 y alquilo C1-4 sustituido de una a cuatro veces por flúor,
 5 -C(O)NH₂,
 -C(O)NHR^x,
 donde R^x se selecciona entre alquilo C1-4 y alquilo C1-4 sustituido de una a cuatro veces por flúor,
 -C(O)NR^{x1}R^{x2},
 donde R^{x1} y R^{x2} se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C1-4 y alquilo C1-4 sustituido de una
 10 a cuatro veces por flúor,
 -S(O)₂NH₂,
 -NHS(O)₂H,
 -NHC(O)H,
 -NHC(O)NH₂, nitro y
 15 ciano.

Como se usan en el presente documento, los símbolos y convenciones utilizados en estos procesos, esquemas y ejemplos son coherentes con aquellos utilizados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente se utilizan las abreviaturas convencionales de una letra o de tres letras para designar restos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L, a menos que se indique de otro modo. A menos que se indique de otro modo, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin más purificación. Específicamente, se pueden usar las abreviaturas siguientes en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

25 Ac (acetilo);
 Ac₂O (anhídrido acético);
 ACN (acetonitrilo);
 30 AIBN (azobis(isobutironitrilo));
 BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo);
 35 BMS (complejo borano-sulfuro de dimetilo);
 Bn (bencilo);
 40 Boc (*terc*-butoxicarbonilo);
 Boc₂O (dicarbonato de di-*terc*-butilo);
 BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio);
 45 CAN (nitrato de amonio cérico);
 Cbz (benciloxicarbonilo);
 50 CSI (isocianato de clorosulfonilo);
 CSF (fluoruro de cesio);
 DABCO (1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano);
 55 DAST (trifluoruro de (diethylamino)azufre);
 DBU (1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno);
 60 DCC (diciohexil carbodiimida);
 DCE (1,2-dicloroetano);
 DCM (diclorometano);

DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona);
ATP (adenosín trifosfato);
5 Bis-pinacolatodiboro (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano);
BSA (albúmina de suero bovino);
10 C18 (se refiere a grupos alquilo de 18 carbonos sobre silicio en la fase estacionaria de la HPLC);
CH₃CN (acetonitrilo);
Cy (ciclohexilo);
15 DCM (diclorometano);
DIPEA (base de Hunig, *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina);
Dioxano (1,4-dioxano);
20 DMAP (4-dimetilaminopiridina);
DME (1,2-dimetoxietano);
25 DMEDA (*N,N'*-dimetiletilendiamina);
DMF (*N,N*-dimetilformamida);
DMSO (dimetilsulfóxido);
30 DPPA (difenil fosforil azida);
EDC (*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*etilcarbodiimida);
35 EDTA (ácido etilendiaminatetraacético);
EtOAc (acetato de etilo);
EtOH (etanol);
40 Et₂O (éter dietílico);
HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin etano sulfónico);
45 HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio);
HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol);
50 HOBt (1-hidroxibenzotriazol);
HOAc (ácido acético);
HPLC (cromatografía líquida de alta presión);
55 HMDS (hexametildisilazida);
Base de Hunig (*N,N*-diisopropiletilamina);
IPA (alcohol isopropílico);
60 Indolina (2,3-dihidro-1*H*-indol);
KHMDS (hexametildisilazida potásica);

LAH (hidruro de litio y aluminio);
 LDA (diisopropilamida de litio);
 5 LHMDS (hexametildisilazida de litio);
 MeOH (metanol);
 10 MTBE (metil *terc*-butil éter);
 mCPBA (ácido m-cloroperbenzoico);
 NaHMDS (hexametildisilazida sódica);
 15 NBS (*N*-bromosuccinimida);
 PE (éter de petróleo);
 20 Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0);
 Complejo Pd(dppf)Cl₂.DCM (complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II).diclorometano);
 PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio);
 25 PyBrOP (hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio);
 RP-HPLC (cromatografía líquida de alta presión de fase inversa);
 TA (temperatura ambiente);
 30 Sat. (saturado);
 SFC (cromatografía de fluidos supercríticos);
 35 SGC (cromatografía sobre gel de sílice);
 MP (material de partida);
 TLC (cromatografía de capa fina);
 40 TEA (triethylamina);
 TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin 1-oxilo, radical libre);
 45 TFA (ácido trifluoroacético) y
 THF (tetrahidrofurano).

50 Todas las referencias a éter son a éter dietílico y salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl.

Métodos de uso

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son inhibidores de la ruta ATF4. Los compuestos que son inhibidores de la ruta ATF4 se identifican fácilmente exhibiendo actividad en el ensayo basado en células ATF4 a continuación. Estos compuestos son potencialmente útiles en el tratamiento de afecciones en donde la patología subyacente es atribuible a (pero no limitada a) la modulación de la ruta eIF2α, por ejemplo, trastornos neurodegenerativos, cáncer, enfermedades cardiovasculares y metabólicas. En consecuencia, en otro aspecto la invención se refiere a métodos para tratar dichas afecciones.

60 La respuesta integrada al estrés (ISR) es una colección de rutas de respuesta al estrés celular que convergen en la fosforilación del factor de iniciación de la traducción eIF2α dando como resultado una reducción en la traducción general en las células. Las células de mamíferos tienen cuatro quinasas eIF2α que fosforilan este factor de iniciación en el mismo resto (serina 51); PERK se activa por la acumulación de proteínas desplegadas en el retículo endoplasmático (RE), GCN2 se activa por inanición de aminoácidos, PKR por infección vírica y HRI por deficiencia de

- hemo. La activación de estas quinasas disminuye la síntesis de proteínas a granel, pero también culmina en una expresión aumentada de ARNm específicos que contienen uORF. Dos ejemplos de estos ARNm son el factor de transcripción ATF4 y el gen proapoptótico CHOP. Se ha demostrado que la fosforilación de eIF2 α tras el estrés y la reducción concomitante en la traducción de proteínas tienen efectos citoprotectores y citotóxicos dependiendo del 5 contexto celular y la duración y gravedad del estrés. Una enfermedad asociada a la respuesta integrada al estrés es una enfermedad caracterizada por una actividad aumentada en la respuesta integrada al estrés (por ejemplo, fosforilación de eIF2 α aumentada por una eIF2 α quinasa en comparación con un control tal como un sujeto sin la enfermedad). Una enfermedad asociada a la fosforilación de eIF2 α es una enfermedad caracterizada por un aumento 10 en la fosforilación de eIF2 α en relación con un control, tal como un sujeto sin la enfermedad.
- 10 La activación de PERK se produce tras el estrés del RE y las condiciones hipóxicas y se ha demostrado que su activación y su efecto sobre la traducción son citoprotectores para las células tumorales [17]. La adaptación a la hipoxia en el microambiente tumoral es fundamental para la supervivencia y el potencial metastásico. También se ha demostrado que PERK promueve la proliferación del cáncer al limitar el daño y la muerte del ADN oxidativo [18, 19].
- 15 Por otra parte, se ha demostrado que un inhibidor de PERK recientemente identificado tiene actividad antitumoral en un modelo de xenoinjerto de tumor pancreático humano [20]. Los compuestos desvelados en el presente documento reducen la viabilidad de las células que se someten a estrés por RE. Por lo tanto, la inhibición farmacológica y aguda de la rama PERK con los compuestos desvelados en el presente documento da como resultado una aptitud celular reducida. Durante el crecimiento del tumor, los compuestos desvelados en el presente documento, que bloquean los 20 efectos citoprotectores de la fosforilación de eIF2 α tras el estrés pueden demostrar ser potentes agentes antiproliferativos.
- Se sabe que bajo ciertas condiciones de estrés pueden activarse simultáneamente varias eIF2 α quinasas. Por ejemplo, 25 durante el crecimiento del tumor, se sabe que la falta de nutrientes y las condiciones hipóxicas activan tanto GCN2 como PERK. Como PERK, GCN2 y su diana común, ATF4, se han propuesto para jugar un papel citoprotector [21]. Al bloquear la señalización de ambas quinasas, los compuestos desvelados en el presente documento pueden eludir la capacidad del ISR para proteger a las células cancerosas contra los efectos de los bajos niveles de nutrientes y oxígeno que se encuentran durante el crecimiento del tumor.
- 30 El estrés del ER prolongado conduce a la acumulación de CHOP, una molécula pro-apoptótica. En un modelo de ratón priónico, la sobreexpresión de la fosfatasa de eIF2 α aumentó la supervivencia de los ratones infectados con priones, mientras que la fosforilación sostenida de eIF2 α disminuyó la supervivencia [22]. Se demostró que la restauración de las tasas de traducción de proteínas durante la enfermedad priónica rescata los déficits sinápticos y la pérdida 35 neuronal. Los compuestos desvelados en el presente documento que hacen que las células sean insensibles a la fosforilación de eIF2 α sostienen la traducción de proteínas. Los compuestos desvelados en el presente documento podrían resultar potentes inhibidores de la muerte de células neuronales en la enfermedad priónica al bloquear los efectos nocivos de la fosforilación prolongada de eIF2 α . Dada la prevalencia de mal plegamiento y activación de proteínas en la UPR en varias enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, Alzheimer (EA) y Parkinson (EP)), la manipulación de la rama PERK-eIF2 α podría prevenir el fallo sináptico y la muerte neuronal en todo el espectro de 40 estos trastornos.
- Otro ejemplo de patología específica de tejido que está relacionada con una fosforilación aumentada de eIF2 α es el trastorno cerebral fatal, enfermedad de la sustancia blanca que desaparece (VWM) o ataxia infantil con hipomielinización del SNC (CACH). Esta enfermedad se ha relacionado con la mutación en eIF2B, el factor de 45 intercambio de GTP que es necesario para la función de eIF2 en la traducción [23]. La fosforilación de eIF2 α inhibe la actividad de eIF2B y las mutaciones en este factor de intercambio que reducen su actividad de intercambio exacerbarían los efectos de la fosforilación de eIF2 α . Las graves consecuencias de las mutaciones CACH apuntan a los peligros de la hiperactivación de UPR, especialmente en lo que se refiere al oligodendrocito productor de mielina. Las moléculas pequeñas, tales como compuestos desvelados en el presente documento, que bloquean la señalización a través de 50 la fosforilación de eIF2 α pueden reducir los efectos nocivos de su hiperactivación en VWM.
- En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (IV) para su uso en un método para mejorar la memoria a largo plazo en un paciente, incluyendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IV) al paciente. En realizaciones, el paciente es un ser humano. En realizaciones, el paciente es un mamífero. 55
- En realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se proporcionan en forma de composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones del método, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de forma conjunta con un segundo agente (por ejemplo, un agente terapéutico). En realizaciones del método, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de forma conjunta con un segundo agente (por ejemplo, un agente terapéutico), que se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. En realizaciones, el segundo agente es un agente para 60 mejorar la memoria.

- Se ha demostrado que la inducción de la memoria a largo plazo (LTM) se ve facilitada por la disminución y el deterioro por el aumento de la fosforilación de eIF2 α . Los datos apoyan firmemente la noción de que en condiciones fisiológicas, una disminución en la fosforilación de eIF2 α constituye una etapa crítica para los cambios sinápticos a largo plazo requeridos para la formación de la memoria y se ha demostrado que el ATF4 es un regulador importante de estos procesos [24] [25] [26]. No se sabe cuál es la contribución de las diferentes cinasas eIF2 α al aprendizaje o si cada una juega un papel diferencial en las distintas partes del cerebro. Independientemente de la o las cinasa/cinasas eIF2 α responsables de la fosforilación de eIF2 α en el cerebro, los compuestos divulgados en el presente documento que bloquean la traducción y la producción de ATF4 los hacen las moléculas ideales para bloquear los efectos de este evento de fosforilación en la memoria. El tratamiento farmacológico con los compuestos divulgados en el presente documento aumenta la memoria espacial y potencia el condicionamiento auditivo y contextual.
- Los reguladores de la traducción, tales como los compuestos de fórmula (III), podrían servir como agentes terapéuticos que mejoran la memoria en trastornos humanos asociados con la pérdida de memoria tales como la enfermedad de Alzheimer y en otros trastornos neurológicos que activan la UPR en las neuronas y, por lo tanto, podrían tener efectos negativos en la consolidación de la memoria, tales como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades priónicas. Además, una mutación en eIF2 γ , que interrumpe la integridad del complejo vincula la discapacidad intelectual (síndrome de discapacidad intelectual o ID) con el inicio deficiente de la traducción en seres humanos [27]. Por lo tanto, dos enfermedades con la función de eIF2 deteriorada, ID y VWM, muestran fenotipos distintos pero ambas afectan principalmente al cerebro y afectan al aprendizaje.
- Los compuestos de fórmula (III) también son útiles en aplicaciones donde es deseable el aumento de la producción de proteínas, tales como sistemas libres de células *in vitro* para la producción de proteínas. Los sistemas *in vitro* tienen niveles basales de fosforilación de eIF2 α que reducen el rendimiento de la traducción [28, 29]. De manera similar, la producción de anticuerpos por los hibridomas también se puede mejorar mediante la adición de los compuestos divulgados en el presente documento.
- En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (IV) para su uso en un método para aumentar la expresión de proteínas de una célula o un sistema de expresión *in vitro*, incluyendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) a la célula o sistema de expresión. En realizaciones, el método es un método para aumentar la expresión de la proteína mediante una célula e incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) a la célula. En realizaciones, el método es un método para aumentar la expresión de la proteína mediante un sistema de expresión de proteínas *in vitro* e incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) al sistema de expresión de proteínas *in vitro* (por ejemplo, libre de células).
- En realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se proporcionan en forma de composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones del método, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con un segundo agente. En realizaciones del método, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de forma conjunta con un segundo agente, que se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. En realizaciones, el segundo agente es un agente para mejorar la expresión de las proteínas.
- De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar o reducir la gravedad del cáncer de mama, que incluye el cáncer de mama inflamatorio, carcinoma ductal y carcinoma lobular.
- De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar o reducir la gravedad del cáncer de colon.
- De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar o reducir la gravedad del cáncer pancreático, que incluye insulinomas, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares y glucagonoma.
- De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar o reducir la gravedad del cáncer de piel, que incluye melanoma, que incluye el melanoma metastásico.
- De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar o reducir la gravedad del cáncer de pulmón, que incluye cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma macrocítico.
- De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar o reducir la gravedad de cánceres seleccionados entre el grupo que consiste en cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cabeza y cuello, riñón, hígado, melanoma, ovario, pancreático, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, insulinoma, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes,

- tídeo, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, 5 leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de vulva, cáncer de cuello del útero, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal), cánceres neuroendocrinos y cáncer testicular.
- 10 De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar o reducir la gravedad de síndromes precancerosos en un mamífero, que incluye un ser humano, en donde el síndrome precanceroso se selecciona entre: neoplasia intraepitelial del cuello uterino, gammaglobulina monoclonal de significado incierto (MGUS), síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, lesiones cervicouterinas, nevos cutáneos 15 (premelanoma), neoplasia prostática intraepitelial (intraductal) (PIN), carcinoma ductal *in situ* (DCIS), pólipos de colon y hepatitis o cirrosis grave.
- De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso para tratar o reducir la gravedad de enfermedades/lesiones neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, lesión de la médula espinal, 20 traumatismo craneoencefálico, ictus isquémico, ictus, diabetes, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedades priónicas relacionadas, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, inflamación, fibrosis, enfermedades crónicas y agudas del hígado, enfermedades crónicas y agudas del pulmón, enfermedades crónicas y agudas del riñón, encefalopatía traumática crónica (ETC; en inglés, CTE), neurodegeneración, demencia, deterioro cognitivo, 25 aterosclerosis, enfermedades oculares, arritmias, en el trasplante de órganos y en el transporte de órganos para trasplante.
- De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para evitar el daño a los órganos durante y después del trasplante de órganos y en el transporte de los órganos para trasplante. El método para evitar el daño a los órganos durante y después del trasplante de órganos comprenderá la administración *in vivo* 30 de un compuesto de fórmula (IV). El método para evitar el daño a los órganos durante el transporte de los órganos para trasplante comprenderá añadir un compuesto de fórmula (IV) a la solución que alberga el órgano durante el transporte.
- 35 De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar o reducir la gravedad de enfermedades/angiogénesis oculares. El método para tratar o reducir la gravedad de las enfermedades/angiogénesis oculares comprenderá la administración *in vivo* de un compuesto de fórmula (IV). En las realizaciones de los métodos de acuerdo con la invención, el trastorno de las enfermedades oculares, que incluyen derrame vascular, puede ser: edema o neovascularización por cualquier enfermedad vascular retiniana oclusiva o inflamatoria, 40 tal como rubeosis del iris, glaucoma neovascular, pterigión, ampollas de filtración del glaucoma vascularizado, papiloma conjuntival; neovascularización coroidea, tal como degeneración macular senil neovascular (AMD), miopía, uveitis anterior, trauma o idiopática; edema macular, tal como edema macular posterior a cirugía, edema macular secundario a uveitis, que incluye inflamación retiniana o coroidal, edema macular secundario a diabetes y edema macular secundario a enfermedad oclusiva retinovascular (es decir, oclusión de la vena central de la retina y 45 ramificaciones); neovascularización de la retina debido a diabetes, tal como oclusión venosa retiniana, uveítis, síndrome isquémico ocular por enfermedad de la arteria carótida, oclusión de la arteria oftálmica o retiniana, retinopatía de células falciformes, otras retinopatías neovasculares isquémicas u oclusivas, retinopatía del prematuro o enfermedad de Eale y trastornos genéticos, tales como síndrome de Von Hippel-Lindau.
- 50 En algunas realizaciones, la degeneración macular senil neovascular es degeneración macular senil húmeda. En otras realizaciones, la degeneración macular senil neovascular es degeneración macular senil seca y el paciente se caracteriza por estar en mayor riesgo de desarrollar degeneración macular senil húmeda.
- Los compuestos para su uso en los métodos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.
- 55 La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica y, en particular, en terapia para: cáncer, síndromes precancerosos, enfermedad de Alzheimer, lesión de la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, ictus isquémico, ictus, diabetes, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedades priónicas relacionadas, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, inflamación, fibrosis, enfermedades crónicas y agudas del hígado, enfermedades crónicas y agudas del pulmón, enfermedades crónicas y agudas del riñón, encefalopatía traumática crónica (ETC; en inglés, CTE),

neurodegeneración, demencia, deterioro cognitivo, aterosclerosis, enfermedades oculares, en el trasplante de órganos y arritmias. La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso para prevenir el daño de un órgano durante el transporte de órganos para trasplante. Por lo tanto,

- 5 en otro aspecto (que no forma parte de la invención), la divulgación se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno caracterizado por la activación de la UPR, tal como cáncer.
- 10 Los compuestos para su uso en los métodos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero, de manera adecuada un ser humano, que lo necesite.
- 15 Como se usa en el presente documento, "tratar" y derivados del mismo, en referencia a una afección significa: (1) aliviar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos de la cascada biológica que conduce a o es responsable de la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados a la afección o (4) ralentizar la progresión de la afección o de una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.
- 20 25 El término "tratar" y derivados del mismo se refieren a la terapia terapéutica. La terapia terapéutica es apropiada para aliviar los síntomas o para tratar los primeros signos de la enfermedad o su progresión. La terapia profiláctica es apropiada cuando un sujeto tiene, por ejemplo, un historial familiar fuerte de enfermedades neurodegenerativas. La terapia profiláctica es apropiada cuando un sujeto tiene, por ejemplo, un historial familiar fuerte de cáncer o se considera de otro modo con alto riesgo de desarrollar cáncer o cuando un sujeto ha sido expuesto a un carcinógeno.
- 30 35 40 45 Como se usa en el presente documento, "cantidad segura y eficaz" en referencia a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se refiere a una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (con una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del buen criterio médico. Una cantidad segura y eficaz del compuesto variará con la vía de administración particular elegida; la afección que se está tratando; la gravedad de la afección que se está tratando; la edad, el tamaño, el peso y el estado físico del paciente que se está tratando; el historial médico del paciente que se está tratando; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia simultánea; el efecto terapéutico deseado y factores similares, pero, no obstante, el experto en la técnica la puede determinar de manera rutinaria.
- 50 Los compuestos de fórmula (III) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar por cualquier vía de administración adecuada, que incluye la administración sistémica. La administración sistémica incluye la administración oral y la administración parenteral. La administración parenteral se refiere a las vías de administración diferentes a la enteral, transdérmica o por inhalación y es, normalmente, por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea.
- 55 60 65 70 75 80 85 897 Los compuestos de fórmula (III) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se pueden administrar una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en donde se administran varias dosis a intervalos variables de tiempo durante un período de tiempo determinado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta conseguir el efecto terapéutico deseado o de forma indefinida para mantener el efecto terapéutico deseado. Las pautas posológicas adecuadas para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como la absorción, la distribución y la semivida, las cuales pueden ser determinadas por el experto en la técnica. Además, las pautas posológicas adecuadas, que incluyen la duración de la administración de dichas pautas, para un compuesto de la invención dependen de la afección que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad y el estado físico del paciente que se está tratando, el historial médico del paciente que se está tratando, la naturaleza de la terapia simultánea, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la técnica. Los expertos en la técnica entenderán también que las pautas posológicas adecuadas pueden requerir ajustes dada la respuesta de un paciente individual a la pauta posológica o a lo largo del tiempo según cambian las necesidades del paciente individual.

Además, los compuestos de fórmula (III) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar en forma de profármacos. Como se usa en el presente documento, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, tras su administración a un paciente, en última instancia libera el compuesto de la invención *in vivo*. La administración de un compuesto de la invención en forma de profármaco

5 puede permitir al experto en la técnica realizar uno o más de los siguientes: (a) modificar la aparición del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo* y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Cuando está presente un grupo -COOH u -OH, se pueden emplear ésteres farmacéuticamente aceptables, por ejemplo metilo, etilo y similares para -COOH y acetato maleato y similares para -OH y los ésteres conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis.

10

Los compuestos de fórmula (III) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar de forma conjunta con al menos otra sustancia activa para ser útil en el tratamiento del cáncer o síndromes precancerosos.

15 Con la expresión "administración conjunta", como se usa en el presente documento, se refiere tanto a la administración simultánea como a cualquier manera de administración secuencial separada de un compuesto que inhibe la ruta de ATF4, como se ha descrito en el presente documento y a otra sustancia o sustancias activas, conocidas por ser útiles en el tratamiento del cáncer, que incluye la quimioterapia y el tratamiento de radiación. La expresión sustancia o sustancias activas, como se usa en el presente documento, incluye cualquier compuesto o sustancia terapéutica conocido por, o que demuestra, propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento contra el cáncer. Preferentemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran temporalmente muy cerca entre sí. Además, carece de importancia si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, por ejemplo, un compuesto se puede administrar por inyección y otro compuesto se puede administrar por vía oral.

20

25 Habitualmente, cualquier agente antineoplásico que tiene actividad contra un tumor susceptible de ser tratado se puede administrar de forma conjunta en el tratamiento contra el cáncer en la presente invención. Se pueden encontrar ejemplos de dichos agentes en Cancer Principles y Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6^a edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. El experto habitual en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de sustancias serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer en cuestión. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrotúbulos tales como los diterpenoides y los alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, 30 nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina, y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I, tales como camptotecinas; hormonas y análogos de hormonas; inhibidores de las rutas de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; inhibidores de la señalización del ciclo celular; 35 inhibidores del proteasoma e inhibidores del metabolismo del cáncer.

40

45 Los ejemplos de otro u otros principios activos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministración con los compuestos para inhibir la ruta de ATF4 actualmente inventados son los agentes quimioterapéuticos.

50 45 De manera adecuada, los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de VEGFR, de manera adecuada, 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable, de manera adecuada la sal monoclórrhidrato de la misma, que se divulga y reivindica en la solicitud internacional n.^o PCT/US01/49367, que tiene una fecha de presentación internacional del 19 de diciembre de 2001, la publicación internacional número WO02/059110 y una publicación internacional fechada el 1 de agosto de 2002 y que es el compuesto del ejemplo 69. Se puede preparar la 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida como se describe en la solicitud internacional n.^o PCT/US01/49367.

55 55 En una realización, el método para tratar el cáncer de la invención reivindicada incluye la administración conjunta de un compuesto de fórmula (III) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos de hormonas, inhibidores de vías de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasa no receptora, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos, 60 inhibidores de la señalización del ciclo celular; inhibidores del proteasoma e inhibidores del metabolismo del cáncer.

"Producto quimioterapéutico" o "agente quimioterapéutico" se usan de acuerdo con su significado común y habitual y se refieren a una composición química o compuesto que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de las células.

- Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse de forma conjunta con agentes inmunoterapéuticos convencionales que incluyen, pero no se limitan a, inmunoestimulantes (por ejemplo, bacilo Calmette-Guerin (BCG), levamisol, interleucina-2, interferón alfa, etc.), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR y anti-VEGF), inmunotoxinas (por ejemplo, 5 conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD33-caliqueamicina, conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD22-exotoxina de *Pseudomonas*, etc.) y radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD20 conjugado con ¹¹¹In, ⁹⁰Y o ¹³¹I, etc.).
- En una realización más, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse de forma conjunta con agentes radioterapéuticos convencionales que incluyen, pero no se limitan a, radionucleidos tales como ⁴⁷Sc, ⁶⁴C, ⁶⁷C, ⁸⁹Sr, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y y ²¹²Bi, opcionalmente conjugados con anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales. 10
- Otros ejemplos de otro u otros principios activos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministración con los compuestos para inhibir la ruta de ATF4 actualmente inventados son los agentes anti-PD-15 L1.
- Los anticuerpos anti-PD-L1 y los métodos para prepararlos se conocen en la técnica.
- Dichos anticuerpos para PD-L1 pueden ser policlonales o monoclonales y/o recombinantes y/o humanizados. 20
- Los anticuerpos de PD-L1 a modo de ejemplo se divultan en:
- la patente de Estados Unidos n.º 8.217.149; 12/633339;
 la patente de Estados Unidos n.º 8.383.796; 13/091936;
 25 la patente de Estados Unidos n.º 8.552.154; 13/120406;
 la publicación de patente de los Estados Unidos n.º 20110280877; 13/068337;
 la publicación de patente de los Estados Unidos n.º 20130309250; 13/892671;
 el documento WO2013019906;
 el documento WO2013079174;
 30 la solicitud de los Estados Unidos n.º 13/511.538 (presentada el 7 de agosto de 2012), que es la fase nacional de los Estados Unidos de la solicitud internacional n.º PCT/US10/58007 (presentada en 2010)
 y
 la solicitud de los Estados Unidos n.º 13/478.511 (presentada el 23 de mayo de 2012).
- 35 Otros anticuerpos a modo de ejemplo para PD-L1 (también denominados CD274 o B7-H1) y métodos para su uso se divultan en la patente de Estados Unidos n.º 7.943.743; el documento US20130034559, el documento WO2014055897, la patente de Estados Unidos n.º 8.168.179 y la patente de Estados Unidos n.º 7.595.048. Los anticuerpos PD-L1 están en desarrollo como agentes inmunomoduladores para el tratamiento del cáncer.
- 40 En una realización, el anticuerpo para PD-L1 es un anticuerpo divulgado en la patente de Estados Unidos n.º 8.217.149. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo divulgado en la patente de Estados Unidos n.º 8.217.149.
- 45 En otra realización, el anticuerpo para PD-L1 es un anticuerpo divulgado en la solicitud de Estados Unidos n.º 13/511.538. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo divulgado en la solicitud de Estados Unidos n.º 13/511.538.
- 50 En otra realización, el anticuerpo para PD-L1 es un anticuerpo divulgado en la solicitud n.º 13/478.511. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo divulgado en la solicitud de Estados Unidos n.º 13/478.511.
- En una realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-936559 (MDX-1105). En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MPDL3280A (RG7446). En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MEDI4736.
- 55 Otros ejemplos de otro u otros principios activos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministración con los compuestos para inhibir la ruta de ATF4 actualmente inventados son antagonistas del PD-1.
- "Antagonista de PD-1" significa cualquier compuesto químico o molécula biológica que bloquea la unión de PD-L1 expresada en una célula cancerosa a PD-1 expresada en una célula inmunitaria (célula T, célula B o célula NKT) y, preferentemente, también bloquea la unión de PD-L2 expresado en una célula cancerosa a la PD-1 expresada en células inmunitarias. Los nombres o sinónimos alternativos para PD-1 y sus ligandos incluyen: PDCD1, PD1, CD279 y SLEB2 para PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 y B7-H para PD-L1; y PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc y CD273 para PD-L2. En cualquier realización de los aspectos o realizaciones de la presente invención en la que se va a tratar a un individuo humano, el antagonista de PD-1 bloquea la unión de PD-L1 humano a PD-1 humana y,

preferentemente, bloquea la unión de PD-L1 y PD-L2 humanos a PD-1 humana. Las secuencias de aminoácidos de PD-1 humana pueden encontrarse en el locus de NCBI N.º: NP_005009. Las secuencias de aminoácidos de PD-L1 y PD-L2 humanas se pueden encontrar en el locus de NCBI N.º: NP_054862 y NP_079515, respectivamente.

- 5 Los antagonistas de PD-1 útiles en cualquiera de los aspectos de la presente invención incluyen un anticuerpo monoclonal (mAb) o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a PD-1 o PD-L1 y, preferentemente se une específicamente a PD-1 humana o PD-L1 humano. El mAb puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo químérico y puede incluir una región constante humana. En algunas 10 realizaciones, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en regiones constantes de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 y, en realizaciones preferidas, la región constante humana es una región constante de IgG1 o IgG4. En algunas realizaciones, el fragmento de unión a antígeno se selecciona del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv y Fv.

15 Los ejemplos de mAb que se unen a PD-1 humano y útiles en los diversos aspectos y realizaciones de la presente invención, se describen en los documentos US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875 y US2011/0271358.

20 Los mAb anti-PD-1 humanos específicos, útiles como antagonista de PD-1 en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la presente invención incluyen: MK-3475, un mAb IgG4 humanizado con la estructura descrita en la Información sobre medicamentos de la OMS, Vol. 27, N.º 2, páginas 161-162 (2013) y que comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera mostradas en la Figura 6; nivolumab, un mAb de IgG4 humana con la estructura descrita en la Información sobre medicamentos de la OMS, Vol. 27, N.º 1, páginas 68-69 (2013) y que comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera mostradas en la Figura 7; los anticuerpos 25 humanizados h409A11, h409A16 y h409A17, que se describen en el documento WO2008/156712 y AMP-514, que está desarrollando MedImmune.

30 Otros antagonistas de PD-1 útiles en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la presente invención incluyen una inmunoadhesina que se une específicamente a PD-1 y, preferentemente, se une específicamente a PD-1 humana, por ejemplo, una proteína de fusión que contiene la parte extracelular o de unión a PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante, tal como una región Fc de una molécula de inmunoglobulina. Se describen ejemplos de 35 moléculas de inmunoadhesión que se unen específicamente a PD-1 en los documentos WO2010/027827 y WO2011/066342. Las proteínas de fusión específicas útiles como antagonista de PD-1 en el método de tratamiento, medicamentos y usos de la presente invención incluyen AMP-224 (también conocida como B7-DC Ig), que es una proteína de fusión PD-L2-FC y se une a la PD-1 humana.

40 Otros ejemplos de mAb que se unen a PD-L1 humano y útiles en el método de tratamiento, medicamentos y usos de la presente invención, se describen en los documentos WO2013/019906, WO2010/077634 A1 y US8383796. Los mAb anti PD-L1 humano específicos útiles como el antagonista de PD-1 en el método de tratamiento, medicamentos y usos de la presente invención incluyen MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C.

45 KEYTRUDA/pembrolizumab es un anticuerpo anti-PD-1 comercializado para el tratamiento del cáncer de pulmón por Merck. La secuencia de aminoácidos de pembrolizumab y los métodos de uso se describen en la patente de EE.UU. N.º 8.168.757.

50 Opdivo/nivolumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano comercializado por Bristol Myers Squibb dirigido contra el receptor de superficie celular humano inmunorregulador negativo PD-1 (muerte programada-1 o muerte celular programada-1/PCD-1) con actividad de inmunopotenciación. Nivolumab se une a y bloquea la activación de PD-1, una proteína transmembrana de la superfamilia Ig, por sus ligandos PD-L1 y PD-L2, dando como resultado la activación de células T y respuestas inmunitarias mediadas por células contra células tumorales o patógenos. PD-1 activada regula negativamente la activación de las células T y la función efectora a través de la supresión de la activación de la ruta P13k/Akt. Otros nombres para nivolumab incluyen: BMS-936558, MDX-1106 y ONO-4538. La secuencia de aminoácidos de nivolumab y los métodos de uso y elaboración se desvelan en la patente de EE.UU. N.º US 8.008.449

55 Algunos ejemplos adicionales de un principio o principios activos adicionales (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrados con los compuestos inhibidores de la vía ATF4 inventados actualmente son inmunomoduladores.

60 Como se usa en el presente documento, "inmunomoduladores" se refiere a cualquier sustancia que incluya anticuerpos monoclonales que afecten al sistema inmunitario. Las proteínas de unión a ICOS de la presente invención pueden considerarse inmunomoduladores. Los inmunomoduladores pueden usarse como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, los inmunomoduladores incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos anti-CTLA-4 tales como ipilimumab (YERVOY) y anticuerpos anti-PD-1 (Opdivo/nivolumab y Keytruda/pembrolizumab). Otros inmunomoduladores incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos OX-40, anticuerpos PD-L1, anticuerpos LAG3,

anticuerpos TIM-3, anticuerpos 41BB y anticuerpos GITR.

Yervoy (ipilimumab) es un anticuerpo CTLA-4 totalmente humano comercializado por Bristol Myers Squibb. La estructura proteica de ipilimumab y los métodos que se usan se describen en las patentes de EE.UU. N.º 6.984.720 y 5 7.605.238.

Adecuadamente, los compuestos de la invención se combinan con un inhibidor de la actividad de la quinasa ER similar a la proteína quinasa R (PKR), PERK.

10 De manera adecuada, los compuestos de fórmula (III) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar de forma conjunta con al menos otra sustancia activa conocida por ser útil en el tratamiento de enfermedades/lesiones neurodegenerativas.

15 De manera adecuada, los compuestos de fórmula (III) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar de forma conjunta con al menos otra sustancia activa conocida por ser útil en el tratamiento de la diabetes.

20 De manera adecuada, los compuestos de fórmula (III) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar de forma conjunta con al menos otra sustancia activa conocida por ser útil en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

De manera adecuada, los compuestos de fórmula (III) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar de forma conjunta con al menos otra sustancia activa conocida por ser útil en el tratamiento de las enfermedades oculares.

25 25 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en combinación otra o con otras sustancias activas conocidas por ser útiles para tratar el cáncer (por ejemplo, cáncer pancreático, cáncer de mama, mieloma múltiple o cánceres de las células secretoras), enfermedades neurodegenerativas, leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, ataxia infantil con hipomielinización del SNC y/o síndromes de discapacidad intelectual (por ejemplo, asociados con función de eIF2 deteriorada o componentes en una ruta de transducción de señales que incluyen eIF2) o con agentes adyuvantes que pueden no ser eficaces por sí solos, pero que pueden contribuir a la eficacia de la sustancia activa.

35 En realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se proporcionan en forma de composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones del método, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de forma conjunta con un segundo agente (por ejemplo, agente terapéutico). En realizaciones del método, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de forma conjunta con un segundo agente (por ejemplo, un agente terapéutico), que se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. En realizaciones del método, el segundo agente es un 40 agente para tratar el cáncer (por ejemplo, cáncer pancreático, cáncer de mama, mieloma múltiple o cánceres de las células secretoras), enfermedades neurodegenerativas, leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, ataxia infantil con hipomielinización del SNC y/o síndromes de discapacidad intelectual (por ejemplo, asociados con función de eIF2 deteriorada o componentes en una ruta de transducción de señales que incluyen eIF2) o una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, POCD o TBI). En realizaciones, el segundo agente es un agente antineoplásico. En 45 realizaciones, el segundo agente es un producto quimioterapéutico. En realizaciones, el segundo agente es un agente para mejorar la memoria. En realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar una enfermedad neurodegenerativa. En realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar la leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente. En realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar la ataxia infantil con hipomielinización del SNC. En realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar un síndrome de discapacidad 50 intelectual. En realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar el cáncer de páncreas. En realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar el cáncer de mama. En realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar el mieloma múltiple. En realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar el mieloma. En realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar un cáncer de una célula secretora. En realizaciones, el segundo agente es un agente para reducir la fosforilación de eIF2a. En realizaciones, el segundo agente es un agente para inhibir una 55 vía activada por la fosforilación de eIF2a. En realizaciones, el segundo agente es un agente para inhibir la respuesta integrada al estrés. En realizaciones, el segundo agente es un agente antiinflamatorio.

El término "eIF2alfa" o "eIF2a" se refiere a la proteína "Factor de iniciación de la traducción eucariota 2A". En realizaciones, "eIF2alfa" o "eIF2a" se refiere a la proteína humana. En el término "eIF2alfa" o "eIF2a" estás incluidos el tipo silvestre y las formas mutantes de la proteína. En realizaciones, "eIF2alfa" o "eIF2a" se refiere a la proteína asociada con el Entrez Gene 83939, OMIM 609234, UniProt Q9BY44 y/o RefSeq (proteína) NP 114414.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una enfermedad asociada con respuesta integrada al estrés

en un paciente que necesita dicho tratamiento, incluyendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

- 5 De manera adecuada, la enfermedad asociada con respuesta integrada al estrés es cáncer. De manera adecuada, la enfermedad asociada con respuesta integrada al estrés es una enfermedad neurodegenerativa. De manera adecuada, enfermedad asociada con respuesta integrada al estrés es leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente. De manera adecuada, enfermedad asociada con respuesta integrada al estrés es ataxia infantil con hipomielinización del SNC. De manera adecuada, enfermedad asociada con respuesta integrada al estrés es un síndrome de discapacidad intelectual.
- 10 10 De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una enfermedad asociada con fosforilación de eIF2 α en un paciente que necesita dicho tratamiento, incluyendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.
- 15 15 De manera adecuada, la enfermedad asociada con fosforilación de eIF2 α es cáncer. De manera adecuada, la enfermedad asociada con fosforilación de eIF2 α es una enfermedad neurodegenerativa. De manera adecuada, la enfermedad asociada con fosforilación de eIF2 α es leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente. De manera adecuada, la enfermedad asociada con fosforilación de eIF2 α es ataxia infantil con hipomielinización del SNC. De manera adecuada, la enfermedad asociada con fosforilación de eIF2 α es un síndrome de discapacidad intelectual.
- 20 20 De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, ataxia infantil con hipomielinización del SNC y un síndrome de incapacidad intelectual.
- 25 25 De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un paciente que necesita dicho tratamiento, incluyendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.
- 30 30 De manera adecuada, la enfermedad inflamatoria está asociada con inflamación neurológica. De manera adecuada, la enfermedad inflamatoria es disfunción cognitiva posoperatoria. De manera adecuada, la enfermedad inflamatoria es lesión cerebral traumática o encefalopatía traumática crónica (CTE).
- 35 35 En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, ataxia infantil con hipomielinización del SNC y un síndrome de discapacidad intelectual. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es cáncer. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es ataxia infantil con hipomielinización del SNC. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es síndrome de discapacidad intelectual. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad está asociada con fosforilación de eIF2 α . En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad está asociada con una ruta de señalización de eIF2 α . En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es un cáncer de un tipo de células secretoras. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es cáncer pancreático. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es cáncer de mama. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es mieloma múltiple. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es linfoma. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es leucemia. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es un cáncer de células hematopoyéticas.
- 40 40 En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es enfermedad de Alzheimer. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es esclerosis lateral amiotrófica. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es demencia frontotemporal. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es enfermedad de Huntington. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es demencia asociada al HIV. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es kuru. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es demencia con cuerpos de Lewy. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es esclerosis múltiple. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es enfermedad de Parkinson. En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es una enfermedad priónica.
- 45 45
- 50 50
- 55 55
- 60 60

- En realizaciones del método para tratar una enfermedad, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es disfunción cognitiva posoperatoria. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es lesión cerebral traumática. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es artritis. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es artritis psoriásica. En 5 realizaciones, la enfermedad inflamatoria es artritis idiopática juvenil. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es esclerosis múltiple. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es lupus eritematoso sistémico (SLE). En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es miastenia gravis. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es diabetes de inicio juvenil. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es diabetes melitus tipo 1. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es síndrome de Guillain-Barre. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es encefalitis de 10 Hashimoto. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es tiroiditis de Hashimoto. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es espondilitis anquilosante. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es psoriasis. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es síndrome de Sjogren. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es vasculitis. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es glomerulonefritis. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es tiroiditis autoinmune. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es enfermedad de Behcet. En realizaciones, la enfermedad 15 inflamatoria es enfermedad de Crohn. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es colitis ulcerosa. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es penfigoide ampolloso. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es sarcoidosis. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria esictiosis. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es oftalmopatía de Graves. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es enfermedad inflamatoria del intestino. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es enfermedad de Addison. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es 20 vitílico. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es asma. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es asma alérgico. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es acné vulgar. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es enfermedad celíaca. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es prostatitis crónica. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es enfermedad inflamatoria del intestino. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es enfermedad pélvica inflamatoria. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es lesión por reperfusión. En 25 realizaciones, la enfermedad inflamatoria es sarcoidosis. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es rechazo de trasplante. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es cistitis intersticial. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es aterosclerosis. En realizaciones, la enfermedad inflamatoria es dermatitis atópica.
- En realizaciones, el método de tratamiento es un método de prevención. Por ejemplo, un método para tratar la 30 disfunción cognitiva posquirúrgica puede incluir prevenir la disfunción cognitiva posquirúrgica o un síntoma de disfunción cognitiva posquirúrgica, o reducir la gravedad de un síntoma de disfunción cognitiva posquirúrgica mediante la administración de un compuesto descrito en el presente documento antes de la cirugía.
- En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable 35 del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, leuкоencefalopatía con sustancia blanca evanescente, ataxia infantil con hipomielinización del SNC y un síndrome de incapacidad intelectual.
- En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable 40 del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con respuesta integrada al estrés.
- En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con fosforilación de elF2α.
- 45 En una realización (que no forma parte de la invención), esta divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, leuкоencefalopatía con sustancia blanca evanescente, ataxia infantil con hipomielinización del SNC y un síndrome de incapacidad intelectual.
- 50 En una realización (que no forma parte de la invención), esta divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con respuesta integrada al estrés.
- 55 En una realización (que no forma parte de la invención), esta divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con fosforilación de elF2α.

Composiciones

- 60 Los compuestos farmacéuticamente activos dentro del alcance de esta invención son útiles como inhibidores de la ruta de ATF4 en mamíferos, en particular seres humanos, que lo necesite.

La presente invención por lo tanto proporciona un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo, para su uso en un método para tratar el cáncer, la neurodegeneración y otras afecciones que requieren la inhibición de la ruta de ATF4, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan compuestos de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en un método para tratar las patologías anteriormente 5 indicadas o su habilidad demostrada para actuar como inhibidores de la ruta de ATF4. El fármaco se puede administrar a un paciente que lo necesita por una vía de administración convencional, que incluye, pero no se limita a, intravenosa, intramuscular, oral, tópica, subcutánea, intradérmica, intraocular y parenteral. De manera adecuada, un inhibidor de la ruta de ATF4 puede ser suministrado directamente al cerebro por vía intratecal o intraventricular o implantado en una localización anatómica apropiada dentro de un dispositivo o bomba que libera de manera continua el fármaco que 10 inhibe la ruta de ATF4.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se incorporan en formas farmacéuticas convenientes tales como cápsulas, comprimidos o preparaciones inyectables. Se emplean vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos. Los vehículos sólidos incluyen, almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidrato, terra alba, sacarosa, 15 talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuate, aceite de oliva, solución salina y agua. De manera análoga, el vehículo o diluyente pueden incluir cualquier material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo 20 o con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía ampliamente pero, preferentemente, será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación estará be en forma de a jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas se elaboran siguiendo técnicas convencionales de la química farmacéutica que incluyen mezclado, granulado y compresión, cuando sea necesario, para formas de comprimido o mezclado, relleno 25 y disolución de los ingredientes, según sea adecuado, para dar los productos orales o parenterales deseados.

Las dosis de los compuestos farmacéuticamente activos inventados actualmente en una forma farmacéutica unitaria como se han descrito anteriormente serán una cantidad eficaz, no tóxica, seleccionada en el intervalo de 0,001-100 30 mg/kg de compuesto activo, preferentemente de 0,001-50 mg/kg. Cuando se trata un paciente humano que necesita un inhibidor de la ruta de ATF4, la dosis seleccionada se administra preferentemente de 1-6 veces al día, por vía oral o parenteral. Las formas de administración parenteral preferidas incluyen por vía tópica, rectal, transdérmica, por inyección o por infusión continua. Las unidades de dosificación orales para administración a seres humanos preferentemente contienen de 0,05 a 3500 mg de compuesto activo. Se prefiere la administración oral, que usa dosis menores. La administración parenteral, a dosis altas, sin embargo, se puede usar también, cuando sea segura y 35 conveniente para el paciente.

Los expertos en la técnica pueden determinar con facilidad las dosis óptimas a administrar y variarán con el inhibidor de la ruta de ATF4 particular que se use, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance 40 de la patología. Otros factores dependientes del paciente particular que se trata darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones, incluyendo edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración.

Cuando se administra para prevenir el daño en un órgano en el transporte de órganos para trasplante, se añade un compuesto de fórmula (III) a la solución que alberga el órgano durante el transporte, de manera adecuada, una solución tamponada.

45 El método de esta divulgación para inducir la actividad inhibidora de la ruta de ATF4 en mamíferos, que incluyen los seres humanos (que no forma parte de la invención), comprende administrar a un sujeto que necesita dicha cantidad para inhibir la ruta de ATF4 eficaz de un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención.

50 La divulgación también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso como inhibidor de la ruta de ATF4 (que no forma parte de la invención).

La divulgación también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable 55 del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en terapia (que no forma parte de la invención).

La divulgación también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable 60 del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso para tratar el cáncer, síndromes precancerosos, enfermedad de Alzheimer, lesión de la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, ictus isquémico, ictus, diabetes, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedades priónicas relacionadas, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, inflamación, fibrosis, enfermedades crónicas y agudas del hígado, enfermedades crónicas y agudas del pulmón, enfermedades crónicas y agudas del riñón, encefalopatía traumática crónica (ETC; en inglés, CTE), neurodegeneración, demencia, deterioro cognitivo, aterosclerosis, enfermedades oculares, arritmias, en el trasplante

de órganos y en el transporte de órganos para trasplante (que no forma parte de la invención).

La divulgación también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso para prevenir el daño de un órgano durante el transporte de órganos para trasplante (que no forma parte de la invención).

La invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso como inhibidor de la ruta de ATF4 que comprende un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 La invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Además, los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se pueden administrar de forma conjunta con otros principios activos, tales como otros compuestos conocidos para tratar el cáncer o compuestos conocidos por ser útiles cuando se usan en combinación con un inhibidor de la ruta de ATF4.

20 La divulgación también proporciona procesos nuevos y productos intermedios nuevos útiles para preparar los compuestos actualmente inventados (que no forman parte de la invención).

La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende de 0,5 a 1.000 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de 0,5 a 1.000 mg de un excipiente farmacéuticamente aceptable (que no forma parte de la invención).

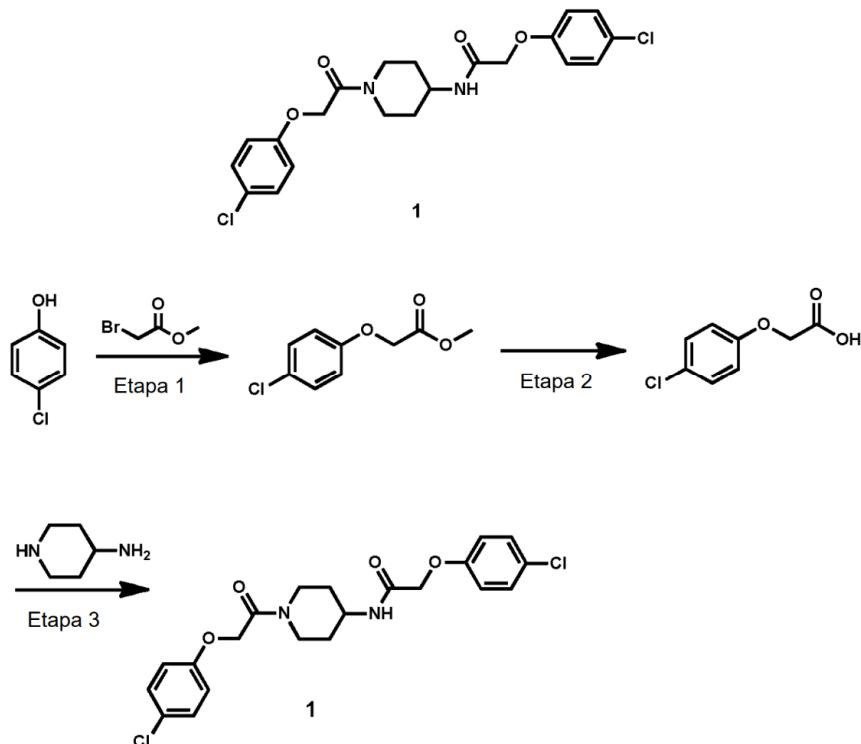
25 Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede, usando la descripción precedente, utilizar la presente invención en su extensión más completa. Los ejemplos a continuación son, por lo tanto, para interpretarse como meramente ilustrativos y no una limitación del alcance de la presente invención en modo alguno.

30 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino proporcionar directrices al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención

35 **Ejemplo de referencia 1**

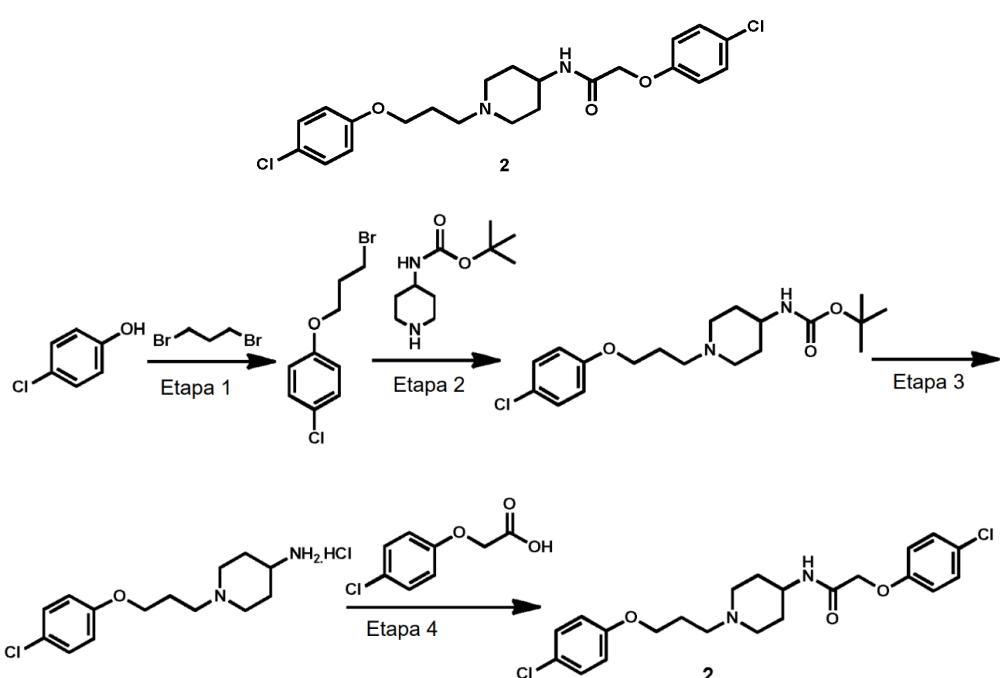
2-(4-clorofenoxi)-N-(1-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperidin-4-il))acetamida



- Etapa 1:** A una solución de 4-clorofenol (15 g, 116,67 mmol, 1 equiv.) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato potásico anhídrico (24,15 g, 175,01 mmol, 1,5 equiv.) en porciones. Después de agitar durante 2 minutos, se añadió metil-2-bromoacetato (13,3 ml, 140,01 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de que se consumiera el material de partida (TLC, EtOAc al 5 % en hexano), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Combiflash) usando una columna de gel de sílice y el producto se eluyó en acetato de etilo al 15 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar 2-(4-clorofenoxy)acetato de metilo (22,5 g, 96,5 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,67 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,91-6,95 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H).
- Etapa 2:** A una solución de 2-(4-clorofenoxy)acetato de metilo (22,5 g, 112,15 mmol, 1 equiv.) en etanol (100 ml) a 0 °C se le añadió una solución de hidróxido sódico (5,38 g, 134,58 mmol) en agua (10 ml). Después de agitar durante 5 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se sometió a refluxo durante 2,5 h durante las cuales el material de partida se consumió por completo. El calentamiento se retiró y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El etanol se eliminó por evaporación al vacío y la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) seguido de extracción con Et₂O (50 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH 3 y el producto precipitado se filtró a través de un embudo sinterizado, se lavó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se secó a alto vacío para dar ácido 2-(4-clorofenoxy)acético (20 g, 95,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ES) *m/z* = 186,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,65 (s, 2H), 6,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 12,98 (s a, 1H).
- Etapa 3:** A una solución de piperidin-4-amina (0,075 g, 0,74 mmol, 1 equiv.) en DCM (7,0 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,52 ml, 3,74 mmol, 5 equiv.) y ácido 2-(4-clorofenoxy)acético (0,3 g, 1,64 mmol, 2,2 equiv.). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió T₃P (50 % en peso en acetato de etilo) (2,84 ml, 4,48 mmol, 6 equiv.) a la mezcla de reacción. Después de que se consumiera la piperidin-4-amina, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (8,0 ml), agua (5,0 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhídrico. La capa orgánica se filtró y se concentró en un rotavapor para dar 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-4-yl)acetamida (0,18 g, 55,04 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ES) *m/z* = 437,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30-1,33 (m, 1H), 1,43-1,46 (m, 1H), 1,71-1,74 (m, 2H), 2,70-2,79 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,76-3,79 (m, 1H), 3,88-3,90 (m, 1H), 4,18-4,21 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,80-4,83 (m, 2H), 6,95 (dd, *J* = 9,2 Hz, 4H), 7,32 (t, *J* = 9,2 Hz, 4H), 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H).

Ejemplo 2**2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)acetamida**

5



Etapa 1: A una solución de 4-clorofenol (5 g, 38,89 mmol, 1 equiv.) en DMF (60 ml) se le añadió carbonato potásico anhídrico (6,44 g, 46,67 mmol, 1,2 equiv.) y 1,3-dibromopropano (5,94 ml, 58,34 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua fría (100 ml), seguido de una solución saturada de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de gel de sílice y una mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente y el producto se eluyó en EtOAc al 2-3 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar 1-(3-bromopropoxi)-4-clorobenceno (3,8 g, 39,25 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. LCMS (ES) m/z = 248,0, 250,0 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,27-2,33 (m, 2H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22-7,24 (m, 2H).

10

Etapa 2: A una solución de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,5 g, 2,49 mmol, 1 equiv.) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,976 g, 2,99 mmol, 1,2 equiv.) y 1-(3-bromopropoxi)-4-clorobenceno (0,747 g, 2,99 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con una solución saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de gel de sílice y mezcla de acetato de etilo en hexano como eluyente. El producto se eluyó en acetato de etilo al 58-62 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para dar (1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,510 g, 55,43 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. LCMS (ES) m/z = 369,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31-1,34 (m, 11H), 1,62-1,65 (m, 2H), 1,78-1,89 (m, 4H), 2,34 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,75-2,78 (m, 2H), 3,15 (s, 1H), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,73 (d, 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

15

Etapa 3: A una solución de (1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,510 g, 1,38 mmol, 1 equiv.) en DCM (12 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 M en dioxano (8 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Despues de que se consumiera el material de partida, el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se trituró con Et₂O (10 ml). La capa de éter se decantó y el sólido se secó a alto vacío para dar clorhidrato de 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-amina (0,380 g, 89,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ES) m/z = 269,3 [M+H]⁺.

20

Etapa 4: Al clorhidrato de 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-amina (0,120 g, 0,393 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,165 ml, 1,179 mmol, 3 equiv.) y ácido 2-(4-clorofenoxy)acético (0,088 g, 0,471 mmol,

25

Etapa 4: Al clorhidrato de 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-amina (0,120 g, 0,393 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,165 ml, 1,179 mmol, 3 equiv.) y ácido 2-(4-clorofenoxy)acético (0,088 g, 0,471 mmol,

30

Etapa 4: Al clorhidrato de 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-amina (0,120 g, 0,393 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,165 ml, 1,179 mmol, 3 equiv.) y ácido 2-(4-clorofenoxy)acético (0,088 g, 0,471 mmol,

35

Etapa 4: Al clorhidrato de 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-amina (0,120 g, 0,393 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,165 ml, 1,179 mmol, 3 equiv.) y ácido 2-(4-clorofenoxy)acético (0,088 g, 0,471 mmol,

40

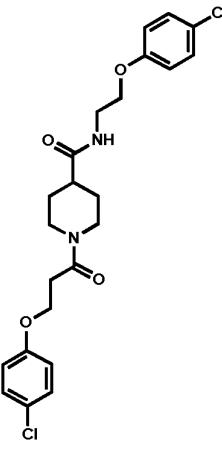
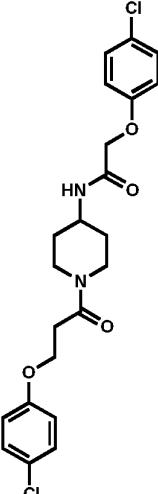
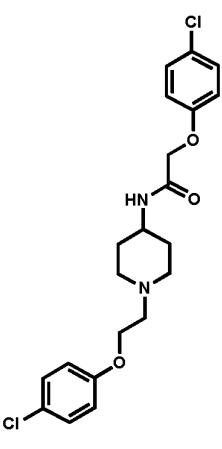
Etapa 4: Al clorhidrato de 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-amina (0,120 g, 0,393 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,165 ml, 1,179 mmol, 3 equiv.) y ácido 2-(4-clorofenoxy)acético (0,088 g, 0,471 mmol,

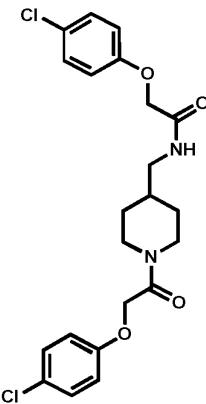
1,2 equiv.). Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 5 minutos a 0 °C, se añadió T₃P (50 % en peso en acetato de etilo) (0,374 ml, 0,587 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por 5 chromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de gel de sílice y metanol en DCM como eluyente. El producto se eluyó en metanol al 3-4 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se secaron a alto vacío para dar 2-(4-clorofenoxi)-N-(1-(3-(4-clorofenoxi)propil)piperidin-4-il)acetamida (0,072 g, 42,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) *m/z* = 437,0 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41-1,48 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,76-2,79 (m, 2H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,91-6,95 (m, 4H), 7,27-10 7,32 (m, 4H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

15 **Ejemplos y ejemplos de referencia 3 a 8**
Los compuestos de los ejemplos y los ejemplos de referencia 3 a 8 se prepararon generalmente de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para el ejemplo de referencia 1 y el ejemplo 2.

Tabla 1

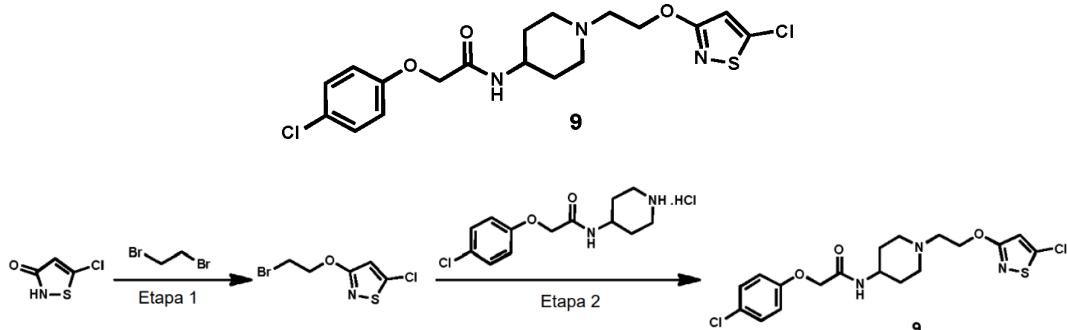
N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
3		8-(2-(4-chlorophenoxy)acetyl)-3-(2-(4-chlorophenoxy)ethyl)-1-oxa-3,8-diaza[4.5]decan-2-one	479,1	1,64-1,70 (m, 2H), 1,74-1,79 (m, 2H), 3,21-3,26 (m, 1H), 3,38-3,39 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,50-3,53 (m, 3H), 3,77-3,80 (m, 1H), 4,11 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,92-6,98 (m, 4H), 7,28-7,33 (m, 4H).
4		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(2-(4-chlorophenoxy)acetyl)piperidin-3-il)acetamida	451,0	1,31-1,37 (m, 1H), 1,52-1,55 (m, 1H), 1,66 (s a, 2H), 2,30-2,38 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,98-3,04 (m, 1H), 3,37-3,39 (m, 2H), 3,77-3,80 (m, 1H), 3,94-3,97 (m, 2H), 4,22-4,26 (m, 1H), 4,75-4,84 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 4H), 7,28-7,30 (m, 4H), 8,02 (s, 1H).

5		N-(2-(4-chlorophenoxy)ethyl)-1-(3-(4-chlorophenoxy)propanoyl)piperidin-4-carboxamida	465,3	1,33-1,39 (m, 1H), 1,48-1,54 (m, 1H), 1,63-1,66 (m, 2H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,97-3,00 (m, 1H), 3,37-3,39 (m, 2H), 3,87-3,96 (m, 3H), 4,16 (s, 2H), 4,31-4,36 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 4H), 7,27-7,30 (m, 4H), 8,01 (s, 1H).
6		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)propanoyl)piperidin-4-yl)acetamida	451,1	1,28-1,34 (m, 1H), 1,38-1,41 (m, 1H), 1,68-1,76 (m, 2H), 2,65-2,70 (m, 1H), 2,73-2,78 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,84-3,87 (m, 2H), 4,15-4,17 (m, 2H), 4,26-4,27 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 6,93 (t, J = 9,2 Hz, 4H), 7,30 (t, J = 12 Hz, 4H), 7,98-8,0 (m, 1H).
7		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(2-(4-chlorophenoxy)ethyl)piperidin-4-yl)acetamida	423,3	1,42-1,50 (m, 2H), 1,65 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,07 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,57 (s a, 1H), 4,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 7,27-7,32 (m, 4H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

8		2-(4-chlorophenoxy)-N-((1-(2-(4-chlorophenoxy)acetyl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide	451,1	0,90-0,93 (m, 1H), 1,06-1,09 (m, 1H), 1,55-1,67 (m, 3H), 2,47-2,52 (m, 1H), 2,91-3,01 (m, 3H), 3,76 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,23 (c, J = 12,4 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,77 (c, J = 11,4 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,27-7,33 (m, 4H), 8,09 (s a, 1H).
---	---	--	-------	--

Ejemplo de referencia 9**N-(1-(2-((5-chloroisotiazol-3-il)oxi)ethyl)piperidin-4-il)-2-(4-chlorophenoxy)acetamida**

5



10 **Etapa 1:** A una solución en agitación de 5-chloroisotiazol-3(2H)-ona (0,3 g, 2,21 mmol, 1 equiv.) en THF se le añadió DBU (0,6 ml, 4,42 mmol, 2 equiv.) gota a gota en condiciones de enfriamiento, se agitó durante 5 min a 0 °C, tras lo cual se añadió 1,2-dibromoetano (0,4 ml, 4,42 mmol, 2 equiv.) gota a gota en condiciones de enfriamiento, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl, la capa acuosa se extrajo con (2 X 15 ml) de acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre bajo Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto, producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 7-8 % en hexano como eluyente para conseguir proporcionar el compuesto denominado 3-(2-bromoetoxi)-5-chloroisotiazol (0,06 g, 11,21 %, sólido de color pardo). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 3,63-3,66 (m, 2H), 4,61-4,64 (m, 2H), 6,56 (s, 1H).

20

Etapa 2: A una solución en agitación de 3-(2-bromoetoxi)-5-chloroisotiazol (0,059 g, 0,24 mmol, 1,5 equiv.) en ACN (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,13 g, 0,4 mmol, 2,5 equiv.), TEA (0,06 ml, 0,40, 2,5 equiv.) y clorhidrato de 2-(4-chlorophenoxy)-N-(piperidin-4-yl)acetamida (0,05 g, 0,16 mmol, 2,5 equiv.) en porciones a 0 °C. Despues mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (20 ml), se extrajo con (2 X 25 ml) acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida, Producto en bruto que se purificó por TLC prep. usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para conseguir proporcionar el compuesto del título N-(1-(2-((5-chloroisotiazol-3-il)oxi)ethyl)piperidin-4-il)-2-(4-chlorophenoxy)acetamida (0,0051 g, 7,2 %, sólido de color amarillo claro), LCMS (ES) *m/z* = 430 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,40-1,48 (m, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 2,64-2,65 (m, 2H), 2,81-2,84 (m, 2H), 3,57-3,59 (m, 1H), 4,32-4,35 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

El ejemplo de referencia 10 se preparó en general de acuerdo con los procedimientos de referencia descritos anteriormente para el ejemplo de referencia 9.

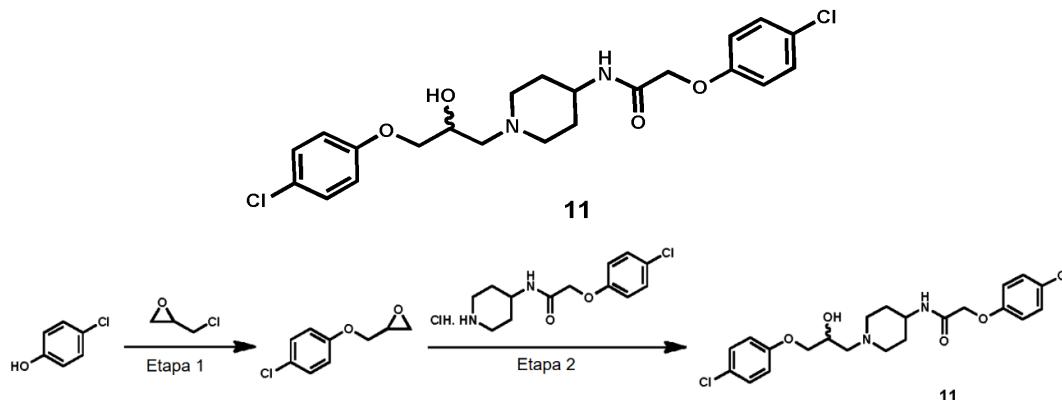
35

Tabla 2

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
9		N-(1-(2-((5-chloroisotiazol-3-oxi)ethyl)piperidin-4-yl)-2-(4-chlorophenoxy)acetamido	430	1,40-1,48 (m, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 2,64-2,65 (m, 2H), 2,81-2,84 (m, 2H), 3,57-3,59 (m, 1H), 4,32-4,35 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H).
10		N-(1-(3-((5-chloroisotiazol-3-oxi)propyl)piperidin-4-yl)-2-(4-chlorophenoxy)acetamido	441,1	1,44-1,46 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,93 (s a, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,77 (s a, 2H), 3,58 (s a, 1H), 4,28 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 112-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)-2-hidroxipropil)piperidin-4-il)acetamida

5



- Etapa 1:** A una solución en agitación de 4-clorofenol (1,0 g, 7,78 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió carbonato potásico (3,2 g, 23,33 mmol) seguido de 2-(clorometil)oxirano (2,4 ml, 31,11 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a refljo durante 16 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró con un embudo sinterizado y se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EA al 8 %:Hex Rendimiento: 1,3 g (85,71 %) en forma de un líquido de color amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 2,74-2,75 (m, 1H), 2,89-2,91 (m, 1H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,9-3,94 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 10,8 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 2H).
- Etapa 2:** A una solución en agitación de clorhidrato de 2-(4-clorofenoxy)-N-(piperidin-4-il)acetamida (1,0 g, 3,27 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió trietilamina (0,91 ml, 6,55 mmol) seguido de 2-((4-clorofenoxy)metil)oxirano (0,91 g, 4,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta (29 °C) durante 16 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 4 %:DCM como eluyente para obtener el producto y la posición del grupo hidroxilo se confirmó por ^{13}RMN , COSY, HSQC y HMBC RMN. Rendimiento: 0,9 g (60,8 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z : 453,6 [M+H] $^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm: 1,42-1,5 (m, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,29-2,48 (m, 2H), 2,77-2,85 (m, 2H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,88-3,89 (m, 1H), 3,94-3,96 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,78 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 7,30 (t, J = 8,8 Hz, 4H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H).
- Los ejemplos de referencia 12 y 13 se prepararon en general de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para el ejemplo de referencia 11.

Tabla 3

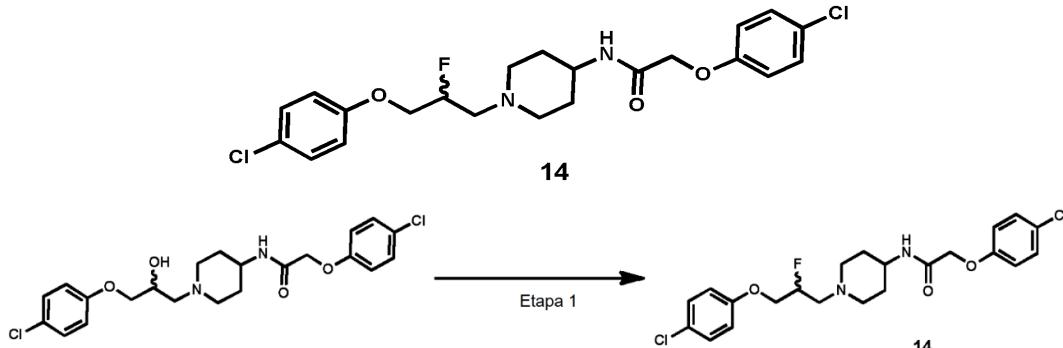
N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS m/z [M+H] $^+$	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)
11		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)-2-hydroxypropyl)piperidin-4-il)acetamida	453,6	1,42-1,50 (m, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,29-2,48 (m, 2H), 2,77-2,85 (m, 2H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,88-3,89 (m, 1H), 3,94-3,96 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,78 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 7,30 (t, J = 8,8 Hz, 4H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H).
12		(R)-2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)-2-hydroxypropyl)piperidin-4-il)acetamida	453,1	1,42-1,49 (m, 2H), 1,63 (s a, 2H), 2,09-2,01 (m, 2H), 2,31-2,42 (m, 2H), 2,77-2,85 (m, 2H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 4,78 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 7,3 (t, J = 8,8 Hz, 4H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

Isómero 1

13		(S)-2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)-2-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)acetamide	453,1	1,42-1,49 (m, 2H), 1,63 (s a, 2H), 2,09-2,01 (m, 2H), 2,31-2,42 (m, 2H), 2,77-2,85 (m, 2H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 4,78 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 7,32-7,28 (m, 4H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H).
Isómero 2				

Ejemplo de referencia 142-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)-2-fluoropropyl)piperidin-4-yl)acetamide

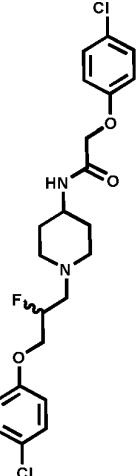
5



- 10 **Etapa 1:** A una solución en agitación de 2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)-2-hidroxipropil)piperidin-4-yl)acetamida (0,05 g, 0,11 mmol) en DCM, se le añadió DAST (0,03 ml, 0,22 mmol) a 0 °C y a continuación se añadió etanol 0,1 ml y se agitó, la mezcla de reacción se agitó a ta (29°) durante 16 h. Despues de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de DCM y se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con DCM 50 ml X 2, la capa orgánica combinada se lavó con solución de bicarbonato sódico y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por TLC prep. usando EA al 50 %:Hex como eluyente para obtener el producto. Rendimiento: 0,0119 g (11,9 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z: 455,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,43-1,51 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 2,11-2,13 (m, 2H), 2,58-2,58 (m, 2H), 2,81-2,84 (m, 2H), 3,58-3,6 (m, 1H), 4,06-4,23 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,88-5,0 (m, 1H), 6,96 (t, J = 10,0 Hz, 4H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H).
- 15
- 20

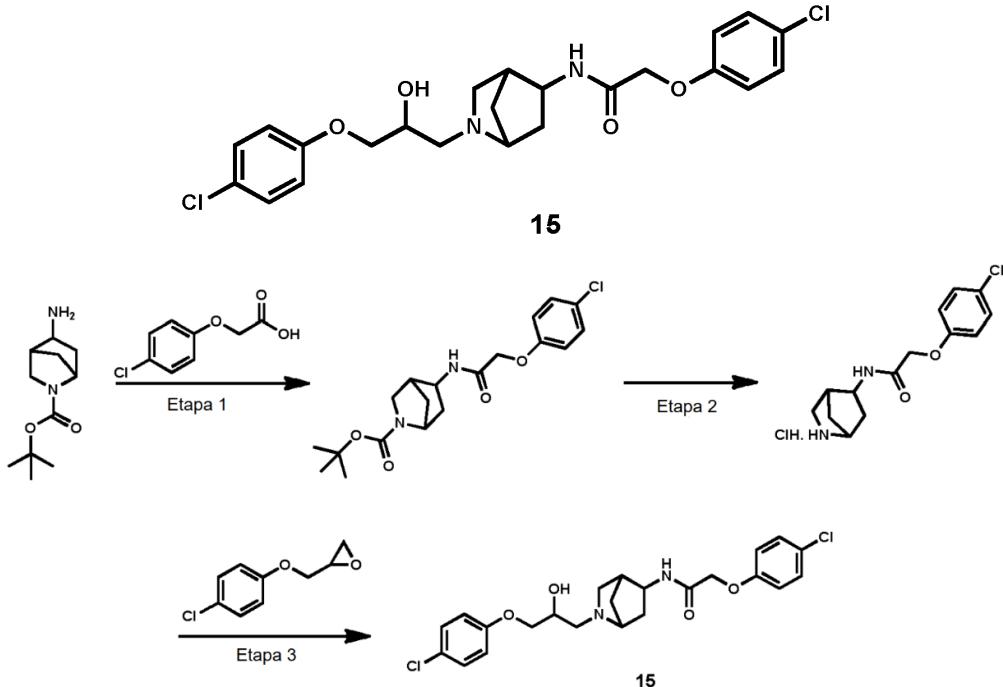
Tabla 4

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
------------------	------------	--------	-----------------------------	---

14		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)-2-fluoropropyl)piperidin-4-yl)acetamide	455,1	1,43-1,51 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 2,11-2,13 (m, 2H), 2,58-2,58 (m, 2H), 2,81-2,84 (m, 2H), 3,58-3,6 (m, 1H), 4,06-4,23 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,88-5,0 (m, 1H), 6,96 (t, $J = 10.0$ Hz, 4H), 7,31 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7,90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).
----	---	---	-------	--

Ejemplo de referencia 15**2-(4-chlorophenoxy)-N-(2-(3-(4-chlorophenoxy)-2-hidroxipropil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamida**

5



- 10 **Etapa 1:** A ácido 2-(4-chlorophenoxy)acético (0,52 g, 1,81 mmol, 2,83 equiv.) en DCM (15 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,78 ml, 5,66 mmol, 3,0 equiv.) y se agitó durante 5 minutos a 0 °C, se añadió T₃P (50 % en peso en acetato de etilo) (2,4 ml, 3,77 mmol, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ° durante 10 min. Despues de eso, se añadió 5-amino-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 1,88 mmol, 1,0 equiv.) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Despues, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y agua (15 ml), el sólido precipitó, el precipitado se filtró a través de un embudo sinterizado, se lavó con agua enfriada con hielo (10 ml), finalmente se lavó con n-pentano (100 ml), se secó a alto vacío para dar para dar 5-(2-(4-chlorophenoxy)acetamido)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g, 98 %, en forma de un líquido de color pardo) LC-MS: 381 [M+H]⁺, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30-1,36 (m, 9H), 1,50-1,51 (m, 2H), 1,52-1,53 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 2H), 3,00-3,32 (m, 2H), 4,00-4,03 (m, 2H), 4,45-4,50 (m, 2H), 6,92-6,95 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 8,03-8,21 (m, 1H).
- 15 **Etapa 2:** La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y agua (15 ml), el sólido precipitó, el precipitado se filtró a través de un embudo sinterizado, se lavó con agua enfriada con hielo (10 ml), finalmente se lavó con n-pentano (100 ml), se secó a alto vacío para dar para dar 5-(2-(4-chlorophenoxy)acetamido)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g, 98 %, en forma de un líquido de color pardo) LC-MS: 381 [M+H]⁺, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30-1,36 (m, 9H), 1,50-1,51 (m, 2H), 1,52-1,53 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 2H), 3,00-3,32 (m, 2H), 4,00-4,03 (m, 2H), 4,45-4,50 (m, 2H), 6,92-6,95 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 8,03-8,21 (m, 1H).
- 20 **Etapa 3:** La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y agua (15 ml), el sólido precipitó, el precipitado se filtró a través de un embudo sinterizado, se lavó con agua enfriada con hielo (10 ml), finalmente se lavó con n-pentano (100 ml), se secó a alto vacío para dar para dar 2-(4-chlorophenoxy)-N-(2-(3-(4-chlorophenoxy)-2-hidroxipropil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamida (0,4 g, 0,88 mmol, 1,0 equiv.) en forma de un líquido de color pardo.

5 **Etapa 2:** A una solución de 5-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g, 1,84 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (15 ml) se añadió y 4,0 M en dioxano.HCl (10 ml) se añadió y se agitó durante 12 h. Despues de que se consumiera material de partida (TLC, metanol al 5 % en DCM), el DCM se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se trituró con n-pentano (10 ml), éter dietílico (10 ml), se secó a alto vacío para dar clorhidrato de N-(2-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-(4-clorofenoxy)acetamida (0,55 g, en bruto). LC-MS: 281 [M+H]⁺ (base libre) RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,53-1,61 (m, 1H), 1,66-1,69 (m, 1H), 1,78-1,83 (m, 1H), 2,03-2,17 (m, 1H), 2,65-2,69 (m, 1H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 3,00-3,19 (m, 0,5H), 3,20-3,32 (m, 0,5H), 3,81-3,90 (m, 0,5H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,15-4,16 (m, 0,5H), 4,47-4,51 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 8,17-8,21 (m, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,79 (s a, 1H).

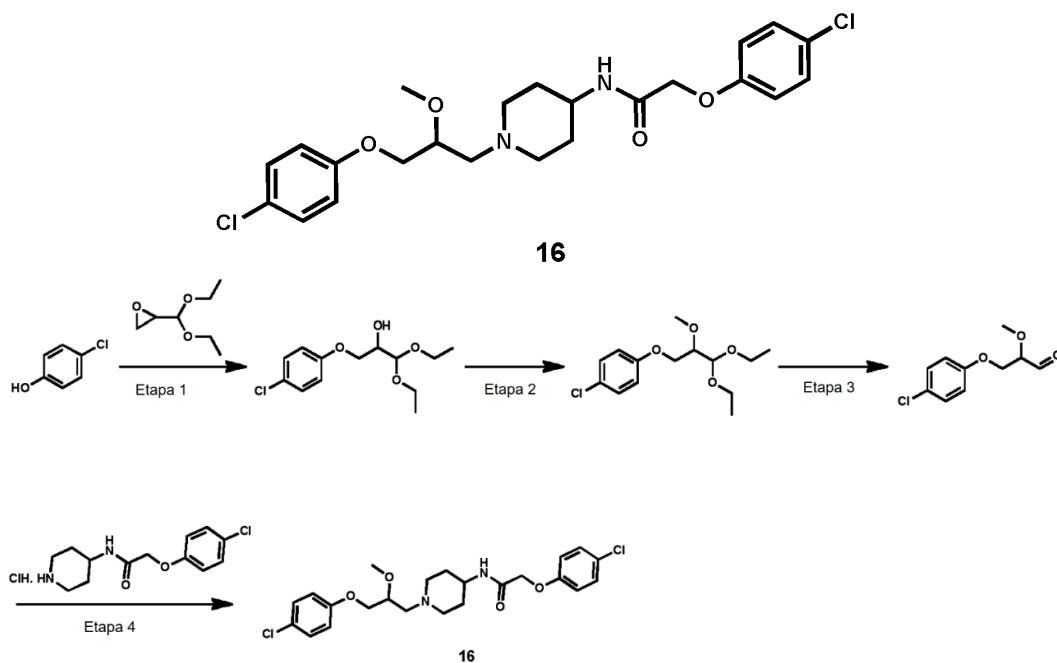
10 **Etapa 3:** A una solución en agitación del compuesto clorhidrato de N-(2-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-(4-clorofenoxy)acetamida (0,15 g, 0,47 mmol, 1 equiv.) en etanol se le añadió TEA (0,2 ml, 1,41 mmol, 3 equiv.) gota a gota en condiciones de enfriamiento, la mezcla de reacción se agitó durante 5 min, tras lo cual se añadió 2-((4-clorofenoxy)methyl)oxirano (0,10 g, 0,56 mmol, 1,2 equiv.) a la mezcla de reacción gota a gota en condiciones de enfriamiento, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (29 °C) durante 12 horas, después de que la reacción se completara, la masa de reacción se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto, el producto en bruto obtenido se evaporó con 10 ml de agua, se extrajo con (2 X 15 ml) de DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera, la capa orgánica se secó sobre bajo Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para dar la 2-(4-clorofenoxy)-N-(2-(3-(4-clorofenoxy)-2-hidroxipropil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamida, 0,05 g (22,72 %, en forma de un sólido gomoso), LC-MS: 465,1 [M+H]⁺, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,27-1,30 (m, 0,5H), 1,40-1,47 (m, 2H), 1,62-1,64 (m, 1H), 1,79-1,88 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,65 (s, 0,5H), 2,20-2,30 (m, 0,5H), 3,12-3,32 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 0,5H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,94-4,00 (m, 2H), 4,43-4,49 (m, 2H), 4,60-4,90 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 4H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,91-8,04 (m, 1H).

Tabla 5

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
15		2-(4-chlorophenoxy)-N-(2-(3-(4-chlorophenoxy)-2-hydroxypropyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamida	465,1	1,27-1,30 (m, 0,5H), 1,40-1,47 (m, 2H), 1,62-1,64 (m, 1H), 1,79-1,88 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,65 (s, 0,5H), 2,20-2,30 (m, 0,5H), 3,12-3,32 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 0,5H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,94-4,00 (m, 2H), 4,43-4,49 (m, 2H), 4,60-4,90 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 4H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,91-8,04 (m, 1H).

30 **Ejemplo de referencia 16**

2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)-2-methoxypropyl)piperidin-4-yl)acetamida



5 **Etapa 1:** A una solución en agitación de 24-clorofenol (2,0 g, 15,56 mmol, 1 equiv.) en agua (20 ml), se le añadió trietilamina (6,5 ml, 46,67 mmol, 3 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a ta (27°) durante 16 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con DCM 50 ml x 2, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EA al 8 %:Hex. Rendimiento: 1,5 g (34,88 %) en forma de un líquido incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 1,21 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,75-3,84 (m, 2H), 3,96 (s a, 1H), 4,00-4,04 (m, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

10 15 **Etapa 2:** A una solución en agitación de 3-(4-clorofenoxi)-1,1-dietoxipropan-2-ol (1,5 g, 5,45 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml), se le añadió NaH al 60 % (0,44 g, 21,82 mmol, 4 equiv.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta (27°) durante 30 min. Finalmente se añadió yoduro de metilo a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a ta (27 °C) durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con acetato de etilo 100 ml, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EA al 9 %:Hex. Rendimiento: 1,3 g (82,80 %) en forma de un líquido incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,53-3,55 (m, 5H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,71-3,78 (m, 2H), 4,02-4,06 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

20 25 **Etapa 3:** A una solución en agitación de 1-cloro-4-(3-(3-dietoxi-2-metoxipropoxi)benceno (1,0 g, 3,46 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (10 ml), se le añadió HCl 2 N (10 ml) gota a gota a ta (27 °C) y se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 16 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó el producto en bruto con 10 ml de agua y se extrajo con DCM (50 ml x 2), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto y el producto en bruto se llevó a la etapa siguiente sin ninguna purificación. Peso: 0,7 g de producto en bruto en forma de un líquido de color pardo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3,59 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 4,26-4,29 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,81 (s, 1H).

30 35 **Etapa 4:** Se recogió clorhidrato de 2-(4-clorofenoxi)-N-(piperidin-4-il)acetamida en 20 ml de DCM y se enfrió a 0 °C y se añadió solución saturada de bicarbonato sódico a pH = 7 y después se extrajo con DCM, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener la prebase amina. A una solución de 2-(4-clorofenoxi)-N-(piperidin-4-il)acetamida (0,15 g, 0,491 mmol, 1 equiv.) en dicloroetano, se le añadió 3-(4-clorofenoxi)-2-metoxipropanal (0,21 g, 0,982 mmol, 2 equiv.) seguido de 3 gotas de ácido acético se añadieron y se agitó a ta (27 °C) durante 30 min. Finalmente a la suspensión se le añadió cianoborohidruro sódico y se agitó la mezcla de reacción a ta (27 °C) durante 16 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con DCM (50 ml x 2), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto y el producto en bruto se purificó por TLC prep. usando MeOH

al 5 %:DCM como eluyente para obtener el producto puro. Rendimiento: 0,021 g (9,5 %), en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z : 467,1 [M+H]⁺. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 1,41-1,49 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 2H), 2,42-2,43 (m, 2H), 2,81 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,60-3,59 (m, 2H), 3,96-3,92 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 3,2, 10,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,94-6,97 (m, 4H), 7,29-7,33 (m, 4H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

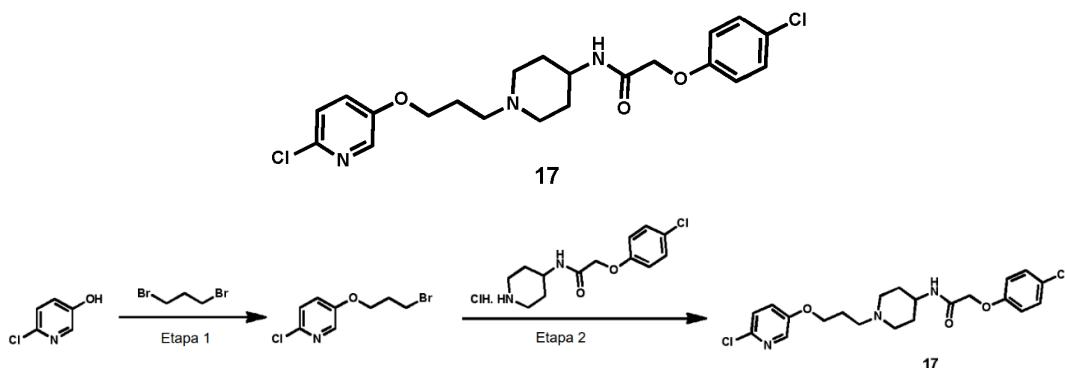
5

Tabla 6

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS m/z [M+H] ⁺	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d ₆)
16		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)-2-methoxypropyl)piperidin-4-yl)acetamide	467,1	1,41-1,49 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 2H), 2,42-2,43 (m, 2H), 2,81 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,60-3,59 (m, 2H), 3,96-3,92 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 3,2, 10,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,94-6,97 (m, 4H), 7,29-7,33 (m, 4H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 17

10 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-((6-cloropiridin-3-il)oxi)propil)piperidin-4-il)acetamida



15 **Etapa 1:** A una solución de 6-cloropiridin-3-ol (0,3 g, 2,315 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió carbonato potásico (0,48 g, 3,473 mmol, 1,5 equiv.) y 1,3-dibromopropano (0,48 g, 3,473 mmol, 1,5 equiv.) a 27 °C. La mezcla resultante se agitó a 27 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (50 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrido, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título 5-(3-bromopropoxi)-2-cloropiridina (0,3 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ES) m/z = 250 [M+H]⁺. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,30-2,36 (m, 2H), 3,59 (t, J = 1,7 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

20

Etapa 2: A una solución en agitación de clorhidrato de 2-(4-clorofenoxy)-*N*-(piperidin-4-il)acetamida (0,1 g, 0,327 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilmetanamida (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,16 g, 0,491 mmol, 1,5 equiv.), trietil amina (0,09 ml, 0,655 mmol, 2,0 equiv.) y 5-(3-bromopropoxi)-2-cloropiridina (0,098 g, 0,393 mmol, 1,2 equiv.) a 27 °C. La mezcla resultante se agitó a 27 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), el producto se extrajo con acetato de etilo

25

30

(3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (25 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-((6-cloropiridin-3-il)oxi)propil)piperidin-4-il)acetamida (0,07 g, 48,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ES) m/z = 438,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,41-1,49 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,38 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,58-3,59 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

5 El ejemplo 18 y el ejemplo de referencia 19 se prepararon en general de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para el ejemplo de referencia 17.

10

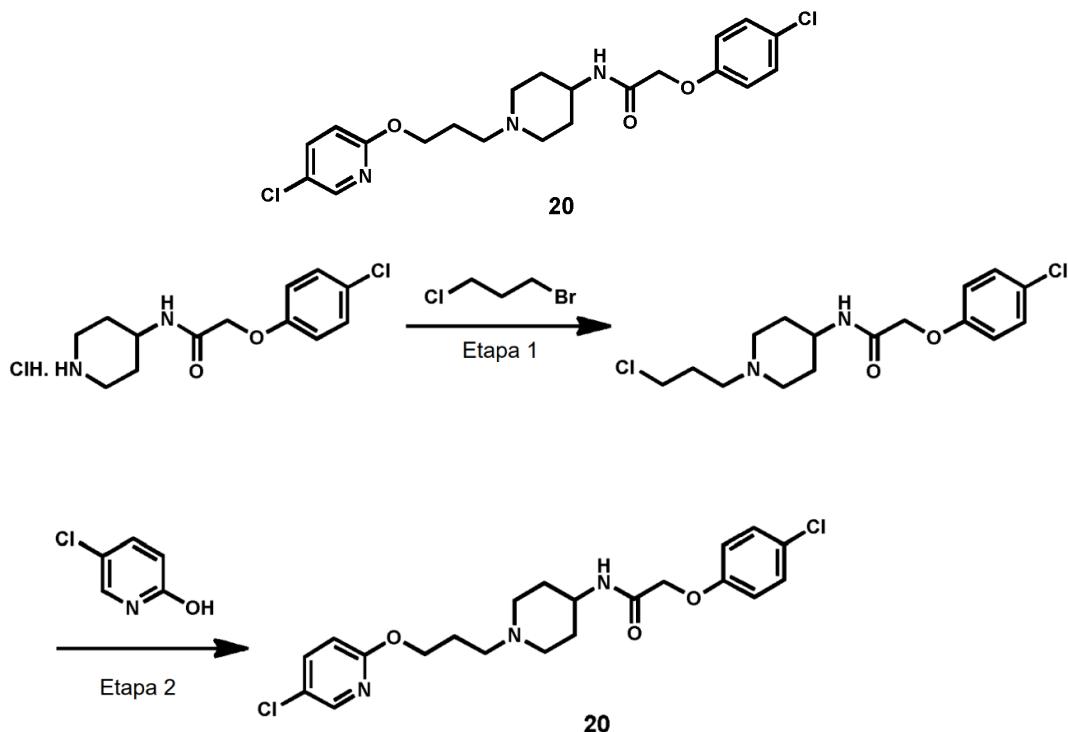
Tabla 7

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
17		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-((6-chloropyridin-3-yl)oxy)propyl)piperidin-4-yl)acetamide	438,3	1,41-1,49 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,38 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,58-3,59 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H).
18		2-(4-chlorophenoxy)-N-(2-(4-chlorophenoxy)propyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ylacetamide	449,1	1,23-1,54 (m, 2H), 1,55-1,64 (m, 1H), 1,65-1,90 (m, 3H), 1,92-2,15 (m, 2H), 2,34-2,42 (m, 2H), 2,50-2,62 (m, 1H), 2,90-3,12 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 0,5H), 3,88-3,95 (m, 0,5H), 3,98 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 22,8 Hz, 2H), 6,92-6,94 (m, 4H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,97 (s a, 1H), 8,82 (s a, 0,2 H).

19		N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)propyl)piperidin-4-yl)-2-(5-chloropyridin-2-yl)acetamide	438,1	1,36-1,44 (m, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,81 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,92 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,75-2,78 (m, 2H), 3,53-3,55 (m, 1H), 3,96 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,91-6,94 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,79-7,85 (m, 2H), 8,14 (s, 1H).
----	--	---	-------	--

Ejemplo de referencia 20**2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-((5-chloropyridin-2-yl)oxy)propyl)piperidin-4-yl)acetamide**

5



- 10 **Etapa 1:** A una mezcla de clorhidrato de 2-(4-chlorophenoxy)-N-(piperidin-4-yl)acetamida (0,5 g, 1,638 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (20 ml) se le añadió carbonato potásico (0,45 g, 3,276 mmol, 2,0 equiv.) y 1-bromo-3-cloropropano (0,51 g, 3,276 mmol, 2,0 equiv.) a 27 °C, la mezcla resultante se agitó durante 24 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhídrido, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 4 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-cloropropil)piperidin-4-yl)acetamida (0,21 g, 37 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) $m/z = 345,1$ [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,41-1,48 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 2H), 3,61-3,64 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz,
- 15
- 20

1H).

5 **Etapa 2:** En un recipiente de microondas, a una solución en agitación de 2-(4-clorofenoxy)-*N*-(1-(3-cloropropil)piperidin-4-il)acetamida (0,15 g, 0,434 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilmetanamida (3 ml) se le añadió carbonato de plata (0,24 g, 0,868 mmol, 2,0 equiv.) y 5-cloropiridin-2-ol (0,056 g, 0,434 mmol, 1,0 equiv.) a 27 °C. La mezcla resultante se sometió a irradiación con microondas a 80 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Despues de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el lecho de celite se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó 10 por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 6 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 2-(4-clorofenoxy)-*N*-(1-(3-((5-cloropiridin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)acetamida (0,02 g, 10 % de rendimiento), en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ES) *m/z* = 438,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,43-1,49 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 2H), 2,36 (s a, 2H), 2,78 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 3,57 (s a, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).

15

El compuesto del ejemplo 21 se preparó en general de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo de referencia 20.

20

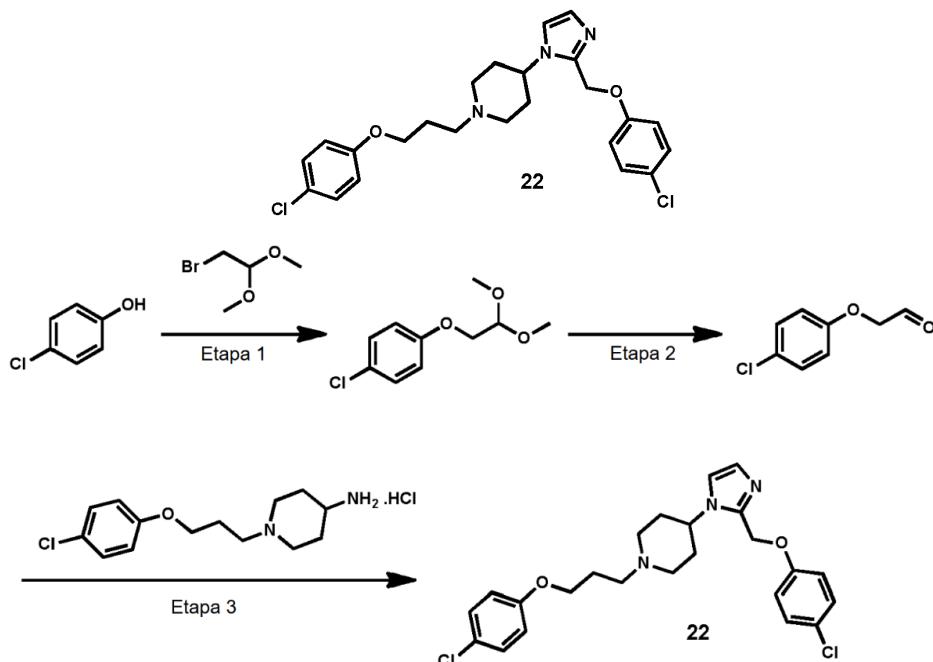
Tabla 8

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
20		2-(4-chlorofenoxy)- <i>N</i> -(1-(3-((5-chloropiridin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)acetamida	438,1	1,43-1,49 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 2H), 2,36 (s a, 2H), 2,78 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 2H), 3,57 (s a, 1H), 4,23 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).
21		2-(4-chlorofenoxy)- <i>N</i> -(1-(3-(3,4-dichlorophenoxy)propil)piperidin-4-il)acetamida	471,1	1,41-1,49 (m, 2H), 1,66 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 1,80-1,84 (m, 2H), 1,94 (t, <i>J</i> = 11,0 Hz, 2H), 2,36 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,78 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 3,58-3,59 (m, 1H), 4,00 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,91-6,96 (m, 3H), 7,19 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), δ 7,89 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 22

4-(2-((4-clorofenoxy)metil)-1H-imidazol-1-il)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidina

25



5 **Etapa 1:** A una mezcla de 4-clorofenol (5,0 g, 38,892 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilmetanamida (10 ml) se le añadió carbonato potásico (10,74 g, 138,2 mmol, 3,5 equiv.), yoduro de sodio (0,58 g, 3,889 mmol, 0,1 equiv.) y 2-bromo-1,1-dimetoxietano (6,8 ml, 58,338 mmol, 1,5 equiv.) a 27 °C. La mezcla resultante se calentó a 120 °C y se agitó durante 40 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título 1-cloro-4-(2,2-dimetoxietoxi)benceno (3,2 g, 38 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,45 (s, 6H), 3,97 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,69 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

10 **Etapa 2:** A una solución en agitación de 1-cloro-4-(2,2-dimetoxietoxi)benceno (3,2 g, 14,81 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (40 ml) se le añadió ácido clorhídrico 2 M (4 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 °C y se agitó durante 6 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (100 ml), el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para obtener los compuestos del título 2-(4-clorofenoxy)acetaldehído (1,8 g, en bruto) en forma de un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,55 (s, 2H), 6,76-6,88 (m, 2H), 7,18-7,28 (m, 2H), 9,84 (s, 1H).

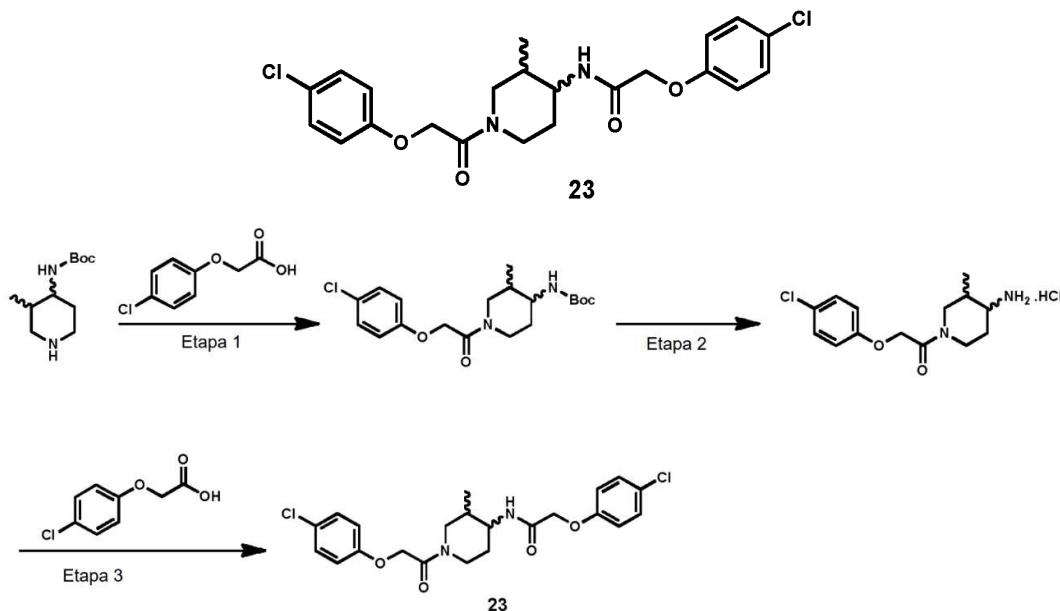
15 **Etapa 3:** A una solución en agitación de clorhidrato de 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-amina (0,3 g, 0,982 mmol, 1,0 equiv.), 2-(4-clorofenoxy)acetaldehído (0,25 g, 1,474 mmol, 1,5 equiv.) y glioal (40 % en agua) (0,21 g, 1,474 mmol, 1,5 equiv.) en metanol (10 ml) se le añadió acetato amónico (0,12 g, 1,474 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 24 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 6 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto impuro y este se purificó por HPLC preparativa [Método de HPLC: Columna: Inertsil ODS 3V (250 mm X 4,6 mm X 5 μm), fase móvil (A): NH₃ al 0,1 % en agua, fase móvil (B): acetonitrilo, caudal: 1,0 ml/min, T/% de B: 0/20, 10/80, 25/90, 27/20, 30/20] para obtener el compuesto del título 4-(2-((4-clorofenoxy)methyl)-1H-imidazol-1-yl)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidina (0,035 g, 7,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ES) *m/z* = 460,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,96 (s a, 6H), 2,09-2,12 (m, 2H), 2,54-2,57 (m, 2H), 3,07 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,99 (s a, 2H), 4,12-4,14 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,21-7,25 (m, 4H).

Tabla 9

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)
22		4-(2-((4-chlorophenoxy)methyl)-1H-imidazol-1-il)-1-(3-(4-chlorophenoxy)propyl)piperidina	460,1	1,96 (s a, 6H), 2,09-2,12 (m, 2H), 2,54-2,57 (m, 2H), 3,07 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,99 (s a, 2H), 4,12-4,14 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,21-7,25 (m, 4H).

Ejemplo 23

5

2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-metilpiperidin-4-il)acetamida

10

Etapa 1: A una solución en agitación de (3-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,933 mmol, 1,0 equiv.), ácido 2-(4-clorofenoxy)acético (0,2 g, 1,119 mmol, 1,2 equiv.) y trietil amina (1,04 ml, 7,466 mmol, 8,0 equiv.) en diclorometano (10 ml) se le añadió solución de anhídrido propilfosfónico ($\geq 50\%$ en peso en acetato de etilo) (1,18 g, 1,866 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,21 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) m/z = 327,0 [(M+H)⁺ - (grupo *t*-butilo)].

15

Etapa 2: A una solución de (1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,21 g, 0,548 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 27 °C y se agitó durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con *n*-pentano para obtener el compuesto del título clorhidrato de 1-(4-amino-3-metilpiperidin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etan-1-ona (0,23 g, en bruto) en forma de una goma de color blanquecino, el cual se tomó tal cual para la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ES) m/z = 283,1 [M+H]⁺.

20

25

30

Etapa 3: A una solución en agitación de clorhidrato de 1-(4-amino-3-metilpiperidin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)etan-1-ona (0,12 g, 0,375 mmol, 1,0 equiv.), ácido 2-(4-clorofenoxy)acético (0,084 g, 0,451 mmol, 1,2 equiv.) y trietil amina (0,42 ml, 3,006 mmol, 8,0 equiv.) en diclorometano (10 ml) se le añadió solución de anhídrido propilfosfónico ($\geq 50\%$ en peso en acetato de etilo) (0,5 g, 0,751 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 6 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-metilpiperidin-4-il)acetamida (0,095 g, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color verde claro. LCMS (ES) $m/z = 451,1$ [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,68-0,70, 0,77, 1,31-1,33 (m, 3H), 1,57-1,69, 1,89-1,97 (m, 3H), 2,48, 2,65-2,74 (m, 1H), 3,06-3,09, 3,28 (m, 1H), 3,49-3,59, 3,73-3,81 (m, 2H), 4,02, 4,48-4,52 (m, 1H), 4,48-4,52 (m, 2H), 4,78-4,89 (m, 2H), 6,90-6,96 (m, 4H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,92 (s a, 1H). (Debido a la mezcla diastereomérica los picos se dividieron). VT de la RMN a 90 °C RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,75-0,81 (m, 3H), 1,59-1,73 (m, 2H), 1,97 (s a, 1H), 3,33-3,42 (m, 3H), 3,59-3,62 (m, 1H), 4,04-4,06 (m, 1H), 4,47-4,51 (m, 2H), 4,72-4,77 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 4H), 7,27-7,31 (m, 4H), 7,60-7,67 (m, 1H).

Los compuestos de los ejemplos y ejemplos de referencia del 24 al 37 se prepararon en general de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 23.

Tabla 10

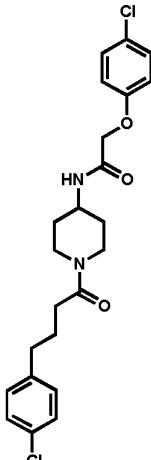
N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
23		2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-metilpiperidin-4-il)acetamida	451,1	0,75-0,81 (m, 3H), 1,59-1,73 (m, 2H), 1,97 (s a, 1H), 3,33-3,42 (m, 3H), 3,59-3,62 (m, 1H), 4,04-4,06 (m, 1H), 4,47-4,51 (m, 2H), 4,72-4,77 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 4H), 7,27-7,31 (m, 4H), 7,60-7,67 (m, 1H).
24		N-(4-clorofenetil)-1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-4-carboxamida	435,1	1,31-1,33 (m, 1H), 1,49-1,54 (m, 1H), 1,61 (s a, 2H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,57-2,60 (m, 1H), 2,66-2,69 (m, 2H), 2,96-3,02 (m, 1H), 3,21-3,24 (m, 2H), 3,76-3,79 (m, 1H), 4,21-4,24 (m, 1H), 4,74-4,84 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,78-7,86 (m, 1H).

25		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)propanoyl)piperidin-4-yl)acetamida	451	1,28-1,34 (m, 1H), 1,38-1,41 (m, 1H), 1,68-1,76 (m, 2H), 2,65-2,78 (m, 3H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,84-3,87 (m, 2H), 4,15-4,17 (m, 2H), 4,26-4,27 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 6,93 (t, $J = 9,2$ Hz, 4H), 7,30 (t, $J = 12$ Hz, 4H), 7,98-8,00 (m, 1H).
26		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(4-(4-chlorophenyl)butanoyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)acetamida	467,3	1,33-1,50 (m, 1H), 1,72-1,78 (m, 3H), 2,31-2,33 (m, 2H), 2,56 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 0,6H), 3,20-3,25 (m, 0,4H), 3,65-3,72 (m, 0,5H), 3,91-4,12 (m, 2H), 4,26-4,33 (m, 0,3H), 4,40 (s a, 1H), 4,49 (s, 2H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).
27		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(2-(4-chlorophenoxy)acetyl)piperidin-3-yl)acetamida	437,4	1,33-1,37 (m, 0,5H), 1,50 (s, 1,5H), 1,69 (s, 1H), 1,79 (s, 1H), 2,73-2,78 (m, 0,5H), 2,98-3,12 (m, 1,5H), 3,58-3,62 (m, 1,5H), 3,76 (s, 1H), 4,00-4,02 (m, 0,5H), 4,41-4,48 (m, 2H), 4,73-4,85 (m, 2H), 6,92 (s, 4H), 7,26-7,30 (m, 4H), 7,95-7,99 (m, 0,5H), 8,10-8,12 (m, 0,46H).

28		2-(4-chlorophenoxy)-N-(2-(1-(4-chlorophenoxy)acetyl)piperidin-3-yl)acetamide	465,1	1,10-1,24 (m, 2H), 1,26-1,35 (m, 4H), 1,57 -1,60 (m, 1H), 1,71-1,79 (m, 1H), 2,58-2,69 (m, 1H), 2,99-3,12 (2H), 3,61-3,64 (m, 0,5H), 3,72-3,75 (m, 0,5H), 3,98-4,02 (m, 0,5H), 4,11-4,15 (m, 0,5H), 4,43-4,46 (m, 2H), 4,76-4,87 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 4H), 7,26-7,31 (m, 4H), 8,04-8,09 (m, 1H).
29		N-((1-(4-chlorophenoxy)acetyl)piperidin-3-yl)metil)-2-((6-chloropyridin-3-yl)oxi)acetamida	452,1	1,21-1,26 (m, 1H), 1,36-1,39 (m, 0,5H), 1,52-1,58 (m, 0,5H), 1,70-1,81 (m, 2H), 2,38-2,44 (m, 1H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 3H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 0,5H), 4,11-4,14 (m, 0,5H), 4,56-4,58 (m, 2H), 4,68-4,84 (m, 2H), 6,90-6,91 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).
30		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(2-(4-chlorophenoxy)acetyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)acetamida	455,0	1,40-1,43 (m, 0,5H), 1,54-1,56 (m, 0,5H), 1,75-1,88 (m, 1H), 2,90-2,99 (m, 0,5H), 3,01 (s a, 0,5H), 3,20-3,37 (m, 1H), 3,69 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 4,01-4,09 (m, 2H), 4,31 (s a, 0,7H), 4,50-4,58 (m, 2,5H), 4,63 (s a, 0,3H), 4,79-4,96 (m, 2H), 6,91-6,97 (m, 4H), 7,29-7,34 (m, 4H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

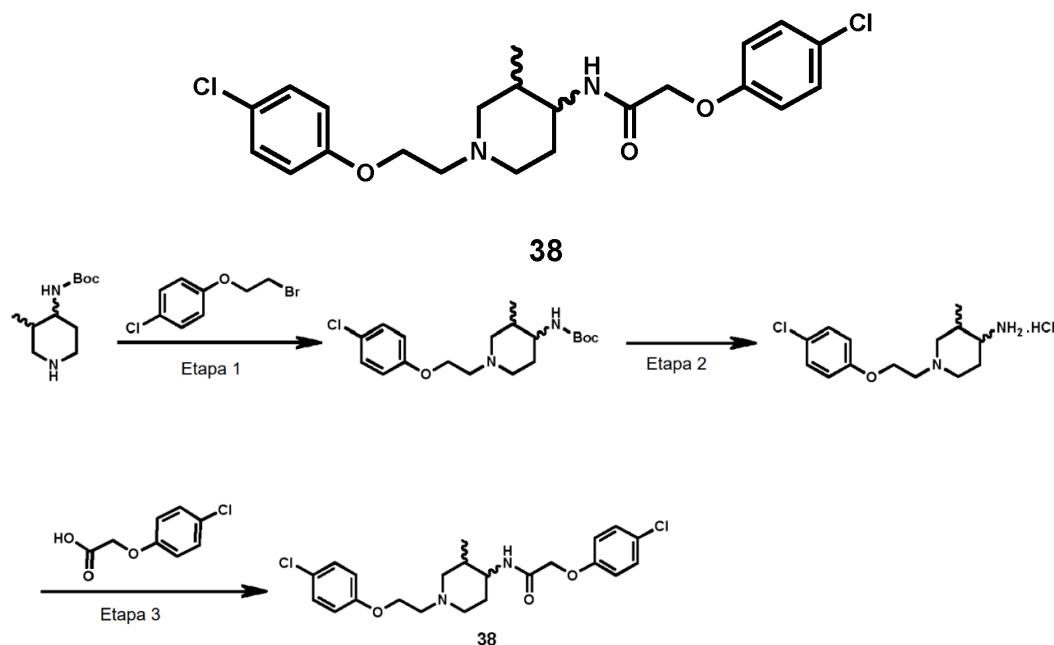
31		2-(4-chlorophenoxy)-N-(2-(2-(4-chlorophenoxy)acetyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)acetamida	449,0	1,40-1,58 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 0,5H), 2,67 (d, $J = 12,8$ Hz, 0,5H), 2,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 0,25H), 3,09-3,11 (m, 0,25H), 3,17-3,27 (m, 1H), 3,31-3,36 (m, 0,5H), 3,76 (s a, 0,25H), 3,89 (s a, 0,25H), 4,10-4,20 (m, 0,5H), 4,26-4,38 (m, 1H), 4,42-4,67 (m, 3,5H), 4,72-4,79 (m, 0,5H), 6,88-6,95 (m, 4H), 7,27-7,33 (m, 4H), 8,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,5H), 8,23-8,28 (m, 0,5H).
32		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-((1R,2R)-2-(4-chlorophenoxy)cyclopropan-1-carbonyl)piperidin-4-yl)acetamida (Racemato)	463,4	1,29-1,37 (m, 4H), 1,72 (s a, 2H), 2,31-2,33 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 3,95 (s a, 2H), 4,09 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,26 (s a, 1H), 4,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,96-6,98 (m, 4H), 7,31-7,33 (m, 4H), 8,01 (s a, 1H).
33		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-((1R,2S)-2-(4-chlorophenoxy)cyclopropan-1-carbonyl)piperidin-4-yl)acetamida (Racemato)	463,1	1,11-1,17 (m, 1H), 1,27-1,46 (m, 3H), 1,61-1,76 (m, 2H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,48 (s a, 0,5H), 2,73 (t, $J = 9,0$ Hz, 0,5H), 2,97 (t, $J = 9,0$ Hz, 0,5H), 3,22-3,27 (m, 0,5H), 3,82 (s a, 1H), 4,08-4,19 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,94-7,02 (m, 4H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,95-8,01 (m, 1H).

34		N-((1S,2R)-2-(4-chlorobencil)ciclopropan-1-carbonil)piperidin-4-il)-2-(4-chlorofenoxy)acetamida (Racemato)	461,1	0,71 (s a, 1H), 0,98 (s a, 1H), 1,32 (s a, 3H), 1,65 (s a, 2H), 1,94 (s a, 1H), 2,48 (s a, 1H), 2,65-2,67 (m, 2H), 3,08-3,11 (m, 1H), 3,86 (s a, 1H), 4,06 (s a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 4,45 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H),
				7,97 (s a, 1H).
35		N-((1R,2R)-2-(4-chlorobencil)ciclopropan-1-carbonil)piperidin-4-il)-2-(4-chlorofenoxy)acetamida (Racemato)	461,4	0,85 (s a, 1H), 0,95 (s a, 1H), 1,09 (s a, 0,5H), 1,28-1,47 (m, 3H), 1,60-1,69 (m, 2,5H), 2,01 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,60-2,65 (m, 2H), 3,16-3,20 (m, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 4,22-4,31 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 6,96 (s a, 2H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,89-7,98 (m, 1H).
36		2-(4-chlorofenoxy)-N-((2-(4-chlorofenyl)ciclopropan-1-carbonil)piperidin-4-il)acetamida	447,1	1,14-1,19 (m, 1H), 1,29-1,39 (m, 3H), 1,69-1,72 (m, 2H), 2,24-2,31 (m, 2H), 2,72 (s a, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 3,88-3,90 (m, 1H), 4,10 (s a, 1H), 4,25 (s a, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 8,4$ Hz, 4H), 7,95-8,01 (m, 1H).

37		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(4-(4-chlorophenoxy)butyl)piperidin-4-yl)acetamide	449,1	1,26-1,34 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 4H), 2,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,67-2,54 (m, 3H), 3,04 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,2 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,3-7,33 (m, 4H), 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).
----	---	---	-------	--

Ejemplo 38**2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(2-(4-chlorophenoxy)ethyl)-3-methylpiperidin-4-yl)acetamide**

5



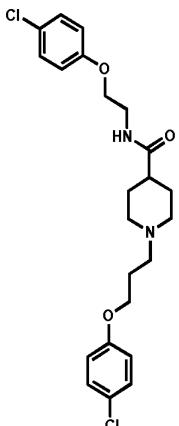
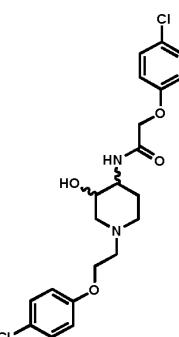
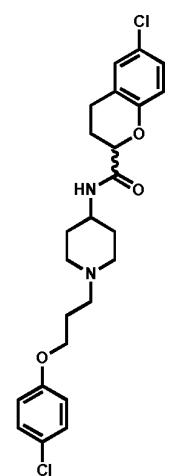
- 10 **Etapa 1:** A una solución en agitación de (3-methylpiperidin-4-yl)carbamato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,933 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilmetanamida (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,45 g, 1,399 mmol, 1,5 equiv.), trietil amina (0,26 ml, 1,866 mmol, 2,0 equiv.) y 1-(3-bromopropoxi)-4-chlorobenceno (0,33 g, 1,399 mmol, 1,5 equiv.) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (50 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 4 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (1-(2-(4-chlorophenoxy)ethyl)-3-methylpiperidin-4-yl)carbamato de *terc*-butilo (0,21 g, 61 % de rendimiento) en forma de una goma de color blanquecino. LCMS (ES) $m/z = 369,2$ [M+H]⁺.
- 15 **Etapa 2:** A una solución de (1-(2-(4-chlorophenoxy)ethyl)-3-methylpiperidin-4-yl)carbamato de *terc*-butilo (0,21 g, 0,569 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (5 ml), se le añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en

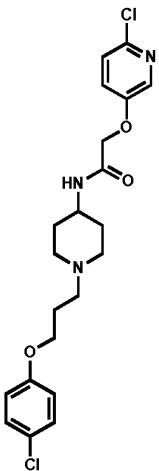
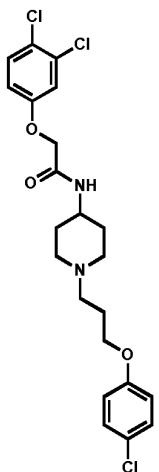
bruto. El producto en bruto se trituró con n-pentano para obtener el compuesto del título clorhidrato de 1-(2-(4-clorofenoxi)ethyl)-3-metilpiperidin-4-amina (0,2 g, en bruto) en forma de una goma de color blanquecino, el cual se tomó tal cual para la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ES) m/z = 269,2 [M+H]⁺.

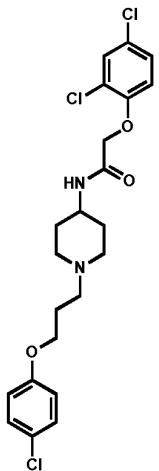
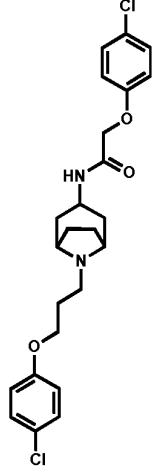
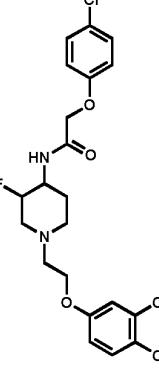
- 5 **Etapa 3:** A una solución en agitación de clorhidrato de 1-(2-(4-clorofenoxi)ethyl)-3-metilpiperidin-4-amina (0,15 g, 0,491 mmol, 1,0 equiv.), ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (0,11 g, 0,589 mmol, 1,2 equiv.) y trietil amina (0,55 ml, 3,931 mmol, 8,0 equiv.) en diclorometano (10 ml) se le añadió solución de anhídrido propilfosfónico (\geq 50 % en peso en acetato de etilo) (0,62 g, 0,982 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 6 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (70 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 4 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 2-(4-clorofenoxi)-N-(1-(2-(4-clorofenoxi)ethyl)-3-metilpiperidin-4-il)acetamida (0,11 g, 21 % de rendimiento en bruto) en forma de una goma incolora. LCMS (ES) m/z = 437,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,71 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 0,78 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,59, 1,71-1,76, (m, 2,5H, 0,41H), 1,89, 1,99-2,04 (m, 0,75H, 0,45H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,64-2,65 (m, 2H), 2,88 (s a, 1H), 3,84 (s a, 1H), 4,03 (s a, 2H), 4,46-4,56 (m, 2H), 6,92-6,96 (m, 4H), 7,27-7,32 (m, 4H), 7,66-7,68, 7,83-7,85 (m, 0,63H, 0,32H).
- 10
- 15
- 20 Los compuestos de los ejemplos y ejemplos de referencia 39 a 50 se prepararon en general de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 38.

Tabla 11

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
38		2-(4-chlorofenoxi)-N-(1-(2-(4-chlorofenoxi)ethyl)-3-metilpiperidin-4-il)acetamida	437,1	0,71 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 0,78 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,59, 1,71-1,76, (m, 2,5H, 0,41H), 1,89, 1,99-2,04 (m, 0,75H, 0,45H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,64-2,65 (m, 2H), 2,88 (s a, 1H), 3,84 (s a, 1H), 4,03 (s a, 2H), 4,46-4,56 (m, 2H), 6,92-6,96 (m, 4H), 7,27-7,32 (m, 4H), 7,66-7,68, 7,83-7,85 (m, 0,63H, 0,32H).
39		N,1-bis(2-(4-chlorophenoxy)ethyl)piperidin-4-carboxamida	437,1	1,49-1,58 (m, 4H), 1,97 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 2,04-2,09 (m, 1H), 2,62-2,64 (m, 2H), 2,88-2,90 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 2H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,27-7,30 (m, 4H), 7,92 (s a, 1H).

40		N-(2-(4-chlorophenoxy)ethyl)-1-(3-(4-chlorophenoxy)propyl)piperidin-4-carboxamida	451,1	1,51-1,61 (m, 4H), 1,80-1,83 (m, 4H), 2,04-2,07 (m, 1H), 2,30-2,35 (m, 2H), 2,82-2,84 (m, 2H), 3,36-3,37 (m, 2H), 3,92-3,95 (m, 4H), 6,91-6,94 (m, 4H), 7,27-7,30 (m, 4H), 7,92 (s a, 1H).
41		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(2-(4-chlorophenoxy)ethyl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)acetamida	439	1,39-1,41 (m, 1H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 2,69 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,80-2,82 (m, 1H), 2,98-3,00 (m, 1H), 3,43 (s a, 2H), 4,03 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,71-4,72 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 9,4$ Hz, 4H), 7,30 (t, $J = 9,0$ Hz, 4H), 7,82-7,83 (m, 1H).
42		6-chloro-N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)propyl)piperidin-4-yl)croman-2-carboxamida	463,1	1,43-1,52 (m, 2H), 1,68-1,72 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 3H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,33-2,41 (m, 2H), 2,67 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,71-2,82 (m, 3H), 3,57 (s a, 1H), 3,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H).

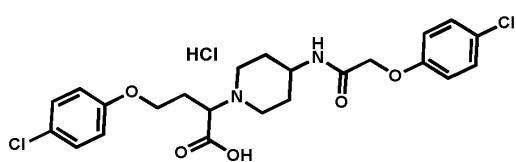
43		<p>N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)propyl)piperidin-4-yl)-2-((6-chloropiperidin-3-yl)oxy)acetamide</p>	440,0	<p>1,40-1,52 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 2H), 2,79 (s a, 2H), 3,60 (s a, 1H), 3,97 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,98 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H).</p>
44		<p>N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)propyl)piperidin-4-yl)-2-(3,4-dichlorophenoxy)acetamide</p>	473,1	<p>1,41-1,49 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,82 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,94 (t, $J = 10,6$ Hz, 2H), 2,36-2,37 (m, 2H), 2,78 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,96 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,91-6,97 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H).</p>

45		N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)propyl)piperidin-4-yl)-2-(2,4-dichlorophenoxy)acetamide	473,1	1,38-1,45 (m, 2H), 1,69-1,71 (m, 2H), 1,81 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,97 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,73-2,76 (m, 2H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H).
46		2-(4-chlorophenoxy)-N-((1R,5S)-8-(3-(4-chlorophenoxy)propyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)acetamide	463,3	1,49-1,58 (m, 6H), 1,77-1,83 (m, 4H), 2,42-2,48 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 4,01 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,91-6,94 (m, 4H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H).
47		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(2-(3,4-dichlorophenoxy)ethyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)acetamide	475,1	1,45-1,53 (m, 1H), 1,70 (s a, 1H), 2,11-2,19 (m, 2H), 2,75 (s a, 2H), 2,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,72-3,85 (m, 1H), 4,09 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,38-4,43 (m, 0,5H), 4,47 (s, 2H), 4,52-4,57 (m, 0,5H), 6,93-6,97 (m, 3H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

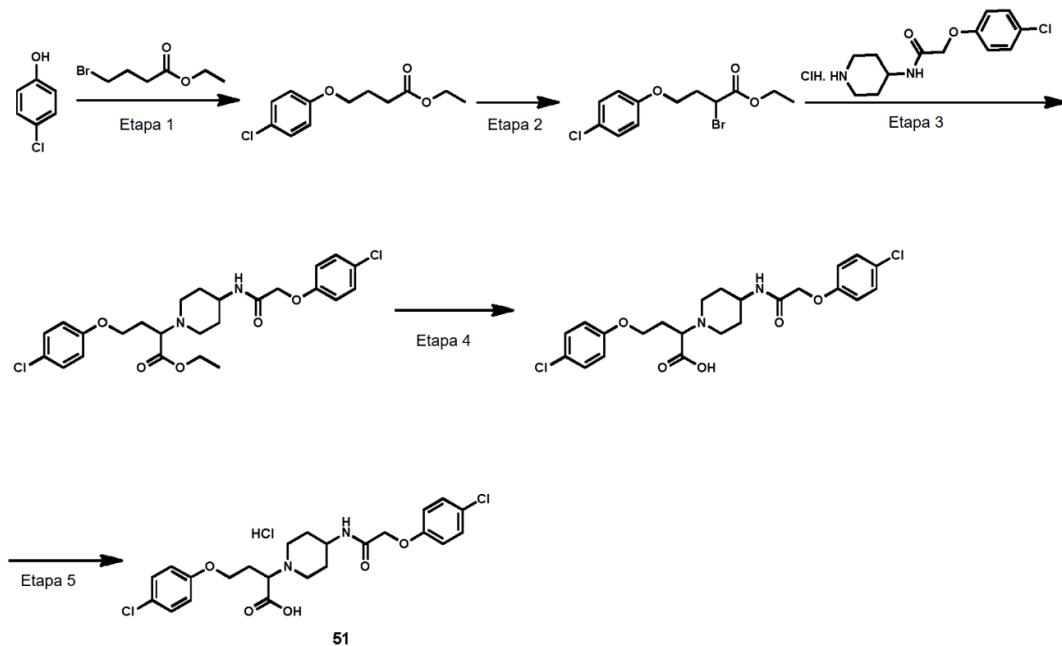
48		N-(1-(2-(4-chlorophenoxy)ethyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)-2-(3,4-dichlorophenoxy)acetamida	477,1	1,45-1,53 (m, 1H), 1,71 (s a, 1H), 2,11-2,17 (m, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,78 (s a, 1H), 4,05 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,40-4,41 (m, 0,5H), 4,53 (s, 2,5H), 6,93-6,99 (m, 3H), 7,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H).
49		2-(4-chlorophenoxy)-N-((1-(3-(4-chlorophenoxy)propyl)piperidin-4-yl)methyl)acetamida	451,1	1,11-1,20 (m, 2H), 1,31 (s a, 1H), 1,55 (s a, 2H), 1,83-2,15 (m, 4H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,75-2,81 (m, 2H), 2,99 (s a, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,93 (t, J = 10 Hz, 4H), 7,30 (t, J = 9,2 Hz, 4H), 8,06 (s a, 1H).
50		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(2-(4-chlorophenoxy)ethyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)acetamida	442,1	1,45-1,54 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 2H), 2,76 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 4,05 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,39-4,44 (m, 0,5H), 4,47 (s, 2H), 4,51-4,57 (m, 0,5H), 6,95 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 7,28-7,33 (m, 4H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 51Clorhidrato de ácido 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoico

5



51



Etapa 1: A una solución de 4-clorofenol (2,0 g, 15,556 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (60 ml) se le añadió carbonato potásico anhídrido (4,3 g, 31,113 mmol, 2 equiv.) y 4-bromobutanoato de etilo (3,56 ml, 24,891 mmol, 1,6 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 8 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 27 °C, el sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título 4-(4-clorofenoxy)butanoato de etilo (3,5 g, 92 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. LCMS (ES) m/z = 242,9 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,06-2,06 (m, 2H), 2,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,11-4,17 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

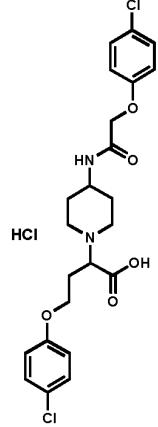
Etapa 2: A una solución de 4-(4-clorofenoxy)butanoato de etilo (1,0 g, 4,120 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se le añadió solución de diisopropilamina de litio (2,0 M en THF/heptano/etilbenceno) (2,47 ml, 4,944 mmol, 1,2 equiv.) lentamente a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a -78 °C. Después de 1 h, se añadió una solución de tetrabromuro de carbono (2,0 g, 6,198 mmol, 1,5 equiv.) en tetrahidrofurano seco (15 ml) a -78 °C, la mezcla se dejó calentar gradualmente a 27 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhídrido, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título 2-bromo-4-(4-clorofenoxy)butanoato de etilo (0,45 g, en bruto) en forma de un líquido de color pardo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,35-2,43 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 4,04-4,13 (m, 2H), 4,22-4,27 (m, 2H), 4,52-4,55 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Etapa 3: A una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenoxy)butanoato de etilo (0,16 g, 0,491 mmol, 1 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió clorhidrato de 2-(4-clorofenoxy)-N-(piperidin-4-il)acetamida (0,15 g, 0,491 mmol, 1 equiv.), carbonato de cesio (0,32 g, 0,982 mmol, 2,0 equiv.) y trietil amina (0,14 ml, 0,982 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 27 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrido, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CombiFlash) usando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente. El producto se purificó otra vez con HPLC preparativa (Condiciones analíticas: columna: inertsil ODS 3V (250 mm X 4,6mm X 5 μm), fase móvil (A): amoniaco al 0,1 % en agua, fase móvil (B): acetonitrilo, caudal: 1,0 ml/min, T% de B: 0/20, 10/80, 25/90, 27/20, 30/20) para obtener el compuesto del título 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoato de etilo (0,08 g, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) m/z = 509,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,21-1,31 (m, 3H), 1,31-1,47 (m, 3H), 1,66 (s a, 2H), 1,96-2,18 (m, 2H), 2,24-2,28 (m, 1H), 2,73 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,55-3,57 (m, 1H), 3,93-4,13 (m, 4H), 4,42 (s, 2H), 6,90-6,95 (m, 4H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,90 (d, J

= 8,0 Hz, 1H).

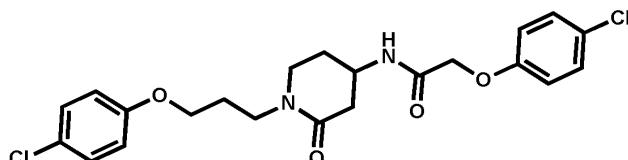
- Etapa 4:** A una solución de 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoato de etilo (0,04 g, 0,078 mmol, 1 equiv.) en etanol (5 ml) se le añadió hidróxido sódico (0,3 g, 0,785 mmol, 10 equiv.) en 1 ml de agua, 5 la mezcla resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, el etanol se eliminó por evaporación, el residuo se diluyó con agua (2 ml), se acidificó con ácido clorhídrico 1,5 M a pH ~ 3 a 4. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas 10 orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con *n*-pentano y se secó para obtener el compuesto del título ácido 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoico (0,025 g, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) *m/z* = 481,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,41-1,47 (m, 2H), 1,94 (s a, 2H), 2,05-2,19 (m, 2H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,56-2,59 (m, 1H), 2,75-2,78 (m, 1H), 2,83-2,86 (m, 1H), 3,32-3,34 (m, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,95-3,99 (m, 1H), 4,02-4,05 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 6,91-6,95 (m, 4H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).
- 15 **Etapa 5:** A la mezcla de ácido 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoico (0,02 g, 0,041 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico acuoso 1 M (2 ml) a 27 °C y la mezcla resultante 20 se agitó durante 10 min (hasta una solución transparente). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se trituró con *n*-pentano y se secó para obtener el compuesto del título clorhidrato del ácido 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoico (0,015 g, 71 % de 25 rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) *m/z* = 481,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,79 (s a, 2H), 1,91 (s a, 2H), 2,25 (s a, 1H), 3,20 (s a, 2H), 3,86 (s a, 1H), 4,04-4,12 (m, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,92-6,96 (m, 4H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H), 8,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 10,2 (s a, 1H). (Nota: los protones se unen con el pico de agua residual). RMN de ¹H-D₂O (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,76-1,84 (m, 2H), 1,94 (s a, 2H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,39 (s a, 1H), 3,09-3,14 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,84-3,86 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,90-6,95 (m, 4H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H).

Tabla 12

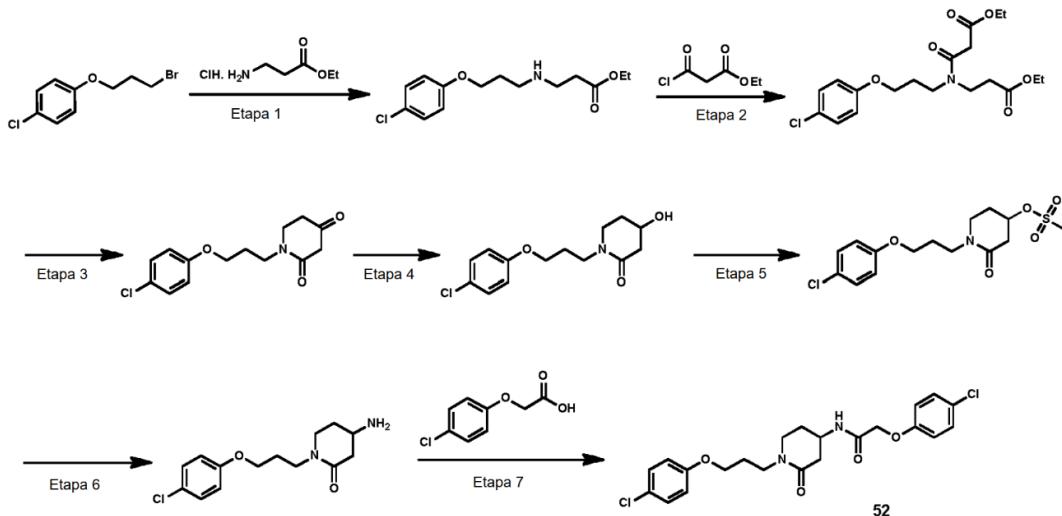
N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
51		Clorhidrato de ácido 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoico	481,1	1,76-1,84 (m, 2H), 1,94 (s a, 2H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,39 (s a, 1H), 3,09-3,14 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,84-3,86 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,90-6,95 (m, 4H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 4H).

30 **Ejemplo de referencia 52**

2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)-2-oxopiperidin-4-il)acetamida



52



Etapa 1: A una solución de 1-(3-bromopropoxi)-4-clorobenceno (1,0 g, 6,509 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (15 ml) se le añadió clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (1,62 g, 6,509 mmol, 1,0equiv.) y trietil amina (1,82 ml, 13,019 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla resultante se sometió a irradiación con microondas a 80 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 4 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 3-((3-(4-clorofenoxy)propil)amino)propanoato de etilo (0,3 g, en bruto) en forma de una goma de color pardo claro. LCMS (ES) m/z = 286,1 [M+H]⁺

Etapa 2: A una solución de 3-((3-(4-clorofenoxy)propil)amino)propanoato de etilo (0,8 g, 2,799 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (20 ml) se le añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (0,36 ml, 2,799 mmol, 1,0 equiv.) y trietilamina (0,78 ml, 5,598 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a 27 °C y se agitó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 70 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título 3-((3-(4-clorofenoxy)propil)(3-ethoxy-3-oxopropil)amino)-3-oxopropanoato de etilo (1,1 g, en bruto) en forma de un líquido de color pardo claro. LCMS (ES) m/z = 400,1 [M+H]⁺

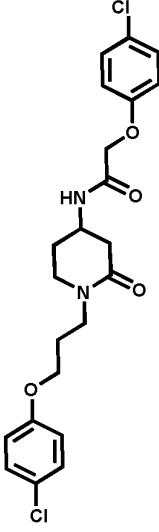
Etapa 3: A una solución en agitación de 3-((3-(4-clorofenoxy)propil)(3-ethoxy-3-oxopropil)amino)-3-oxopropanoato de etilo (1,1 g en bruto, 2,750 mmol, 1,1 equiv.) se le añadió solución de etóxido sódico (21 % en etanol) (1,016 ml, 3,301 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 27 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida; el residuo se trituró con *n*-pentano y éter dietílico para obtener un producto intermedio sólido en bruto. El sólido obtenido se disolvió con diclorometano (10 ml) y ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y se agitó durante 30 minutos a 27 °C. Las fases orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. El producto intermedio en bruto se disolvió con acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2,4-diona (0,2 g) en forma de una goma de color blanquecino. LCMS (ES) m/z = 282,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,04-2,11 (m, 2H), 2,60-2,65 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,79-6,82 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H).

Etapa 4: A una solución en agitación de 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2,4-diona (0,09 g, 0,319, 1,0 equiv.) en metanol (5 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,12 g, 3,194 mmol, 10 equiv.) a 26 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se interrumpió con agua fría (10 ml), el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)-4-hidroxipiperidin-2-ona (0,08 g, en bruto) en forma de una goma de color pardo claro. LCMS (ES) m/z = 284,1 [M+H]⁺

- Etapa 5:** A una mezcla en agitación de 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)-4-hidroxipiperidin-2-ona (0,085 g en bruto, 0,299 mmol, 1,0 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (0,11 g, 0,898 mmol, 3,0 equiv.) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de metano sulfonilo (0,07 ml, 0,898 mmol, 3,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 50 °C y se agitó durante 12 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 26 °C, 5 se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 10 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título metanosulfonato de 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)-2-oxopiperidin-4-ilo (0,08 g, en bruto) en forma de un aceite de color pardo claro. LCMS (ES) m/z = 362,1 [M+H]⁺
- Etapa 6:** En un autoclave, a mezcla de 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)-2-oxopiperidin-4-il metanosulfonato (0,085 g en bruto, 0,234 mmol, 1,0 equiv.) y amoniaco metánlico (10 ml) se calentaron a 65 °C y se agitaron durante 12 h. Después de 12 h, la reacción se dejó enfriar a 27 °C y mezcla de reacción se concentró a presión reducida para 15 obtener el producto en bruto 4-amino-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2-ona (0,1 g, en bruto) en forma de un aceite de color pardo. El producto en bruto se tomó tal cual para la etapa siguiente sin purificación. LCMS (ES) m/z = 283,1 [M+H]⁺
- Etapa 7:** A una mezcla de 4-amino-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2-ona (0,1 g en bruto, 0,353 mmol, 1,0 equiv.), 20 ácido 2-(4-clorofenoxy)acético (0,065 g, 0,353 mmol, 1,0 equiv.) y trietil amina (0,25 ml, 1,768 mmol, 5,0 equiv.) en diclorometano (10 ml) se le añadió T3P (50 % en peso en acetato de etilo) (0,44 ml, 0,707 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 27 °C, se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para 25 dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CombiFlash) usando metanol al 6 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)-2-oxopiperidin-4-ilo)acetamida (0,0031 g) en forma de una goma de color pardo claro. LCMS (ES) m/z = 451,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,64 (m, 1H), 1,80-2,03 (m, 2H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,73-2,78 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,55 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 12 Hz, 2H), 4,32 (s a, 1H), 4,45 (s, 2H), 6,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79-6,85 (m, 4H), 7,20-7,28 (m, 4H).

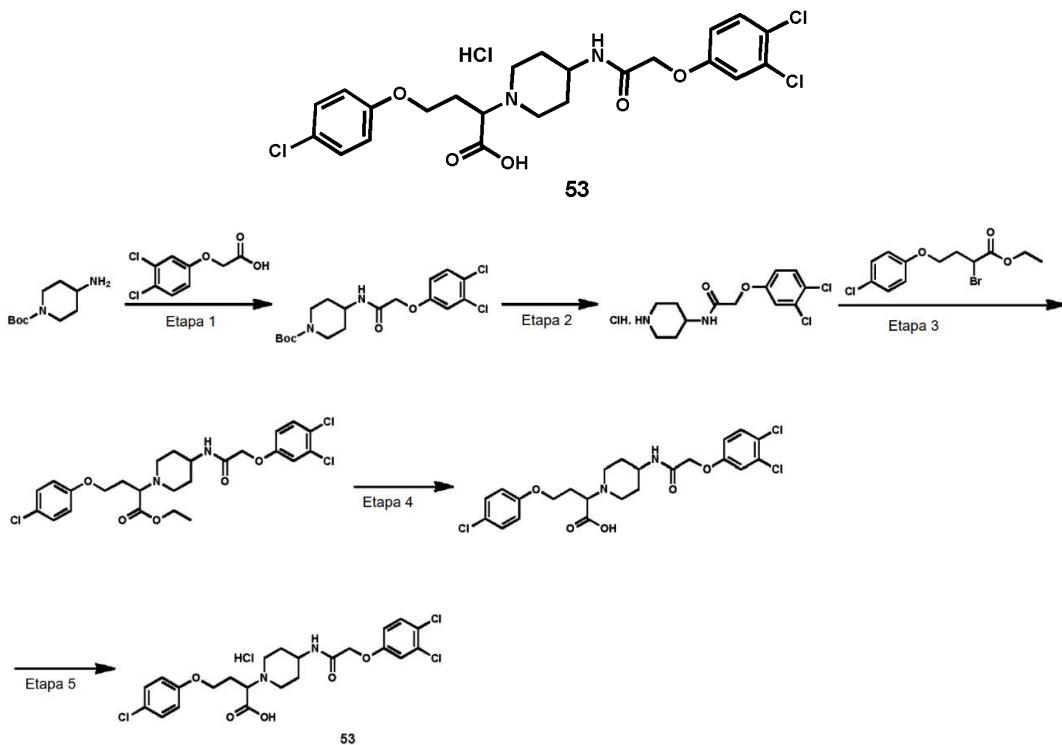
30

Tabla 13

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)
52		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)propyl)-2-oxopiperidin-4-ilo)acetamida	451,1	1,64 (m, 1H), 1,80-2,03 (m, 2H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,73-2,78 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,55 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 12 Hz, 2H), 4,32 (s a, 1H), 4,45 (s, 2H), 6,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79-6,85 (m, 4H), 7,20-7,28 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 53

- 35 [Clorhidrato del ácido 4-\(4-clorofenoxy\)-2-\(4-\(2-\(3,4-diclorofenoxy\)acetamido\)piperidin-1-ilo\)butanoico](#)



Etapa 1: A una mezcla de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g, 1,248 mmol, 1 equiv.), ácido 2-(3,4-diclorofenoxi)acético (0,3 g, 1,373 mmol, 1,1 equiv.) y trietil amina (1,4 ml, 9,986 mmol, 8,0 equiv.) en diclorometano (10 ml) se le añadió T3P (50 % en peso en acetato de etilo) (1,58 ml, 2,496 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 27 °C y se agitó durante 12 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CombiFlash) usando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 4-(2-(3,4-diclorofenoxi)acetamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,42 g, 84 % de rendimiento) en forma de una goma de color blanquecino. LCMS (ES) m/z = 303,1 [(M+H)-(grupo Boc)] $^+$. RMN de 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,35-1,38 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,87 (s a, 2H), 4,03-4,04 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76-6,79 (m, 1H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Etapa 2: A una solución de 4-(2-(3,4-diclorofenoxi)acetamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,42 g, 1,044 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (5 ml) se le añadió solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a 27 °C y se agitó durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título clorhidrato de 2-(3,4-diclorofenoxi)-*N*-(piperidin-4-il)acetamida (0,38 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) m/z = 303,1 [M+H] $^+$. RMN de 1 H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,63-1,66 (m, 2H), 1,84-1,87 (m, 2H), 2,94 (s a, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,89 (s a, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,62-8,70 (m, 2H), 11,0 (s a, 1H). El producto en bruto se tomó tal cual para la etapa siguiente sin purificación.

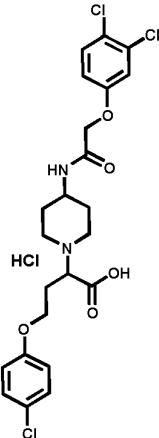
Etapa 3: A una solución de clorhidrato de 2-(3,4-diclorofenoxi)-*N*-(piperidin-4-il)acetamida (0,2 g, 0,588 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (10 ml) se le añadió 2-bromo-4-(4-clorofenoxi)butanoato de etilo (0,22 g, 0,706 mmol, 1,2 equiv.) y trietil amina (0,25 ml, 1,766 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se sometió a irradiación con microondas a 80 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CombiFlash) usando una columna de gel de sílice y el producto se eluyó en metanol al 5 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 4-(4-clorofenoxi)-2-(2-(3,4-diclorofenoxi)acetamido)piperidin-1-ilbutanoato de etilo (0,07 g) en forma de una goma de color pardo claro. LCMS (ES) m/z = 543,1 [M+H] $^+$. RMN de 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25-1,29 (m, 3H), 1,42 (s a, 2H), 1,92 (s a, 2H), 2,06 (s a, 1H), 2,16 (s a, 1H), 2,34 (s a, 1H), 2,69-2,89 (m, 3H), 3,47 (s a, 1H), 3,88-3,96 (m, 2H), 4,04 (s a, 1H), 4,18 (s a, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,30 (s a, 1H), 6,76-6,81 (m, 3H), 7,04 (s a, 1H), 7,21-7,25 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

5 **Etapa 4:** A una solución de 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(2-(3,4-diclorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoato de etilo (0,07 g, 0,128 mmol, 1 equiv.) en etanol (5 ml) se le añadió hidróxido sódico (0,05 g, 1,287 mmol, 10 equiv.) en 2 ml de agua, la mezcla se agitó durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, el etanol se eliminó por evaporación, el residuo se diluyó con agua (5 ml), se acidificó con ácido clorhídrico 1,5 M a pH ~ 2 a 3. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El cual se trituró con éter dietílico y *n*-pentano para obtener el compuesto del título ácido 10 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(2-(3,4-diclorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoico (0,048 g, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) *m/z* = 515,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,68 (s a, 2H), 1,84 (s a, 2H), 2,20 (s a, 2H), 2,91 (s a, 2H), 3,77 (s a, 2H), 4,03 (s a, 1H), 4,08 (s a, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,92-6,97 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49-7,52 (m, 1H), 8,14 (s a, 1H), (dos protones se unen con el pico de agua. RMN de ¹H-D₂O (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,76-1,79 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 2H), 2,24-2,32 (m, 2H), 3,01-3,11 (m, 2H), 3,30-3,33 (m, 1H), 3,38-3,42 (m, 1H), 3,83 (s a, 2H), 4,08-4,12 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 15 6,95-7,00 (m, 3H), 7,24 (s a, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

20 **Etapa 5:** A una mezcla de ácido 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(2-(3,4-diclorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoico (0,045 g, 0,087 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió ácido clorhídrico acuoso 1 M (2 ml) a 27 °C y la mezcla resultante se agitó durante 10 min (hasta una solución transparente). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se trituró con *n*-pentano y se secó para obtener el compuesto del título clorhidrato del ácido 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(2-(3,4-diclorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoico (0,045 g, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) *m/z* = 515,0 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,81-1,83 (m, 2H), 1,93 (s a, 2H), 2,26-2,27 (m, 1H), 3,13 (s a, 2H), 3,50 (s a, 2H), 3,87 (s a, 1H), 4,05 (s a, 2H), 4,10-4,14 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 6,93-6,97 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 25 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H). 10,3 (s a, 1H). (Nota: los protones se unen con el pico de agua residual). RMN de ¹H-D₂O (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,76-1,81 (m, 2H), 1,93 (s a, 2H), 2,23-2,27 (m, 1H), 2,36 (s a, 1H), 3,06-3,12 (m, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,49-3,71 (m, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,02-4,10 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,90-6,95 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

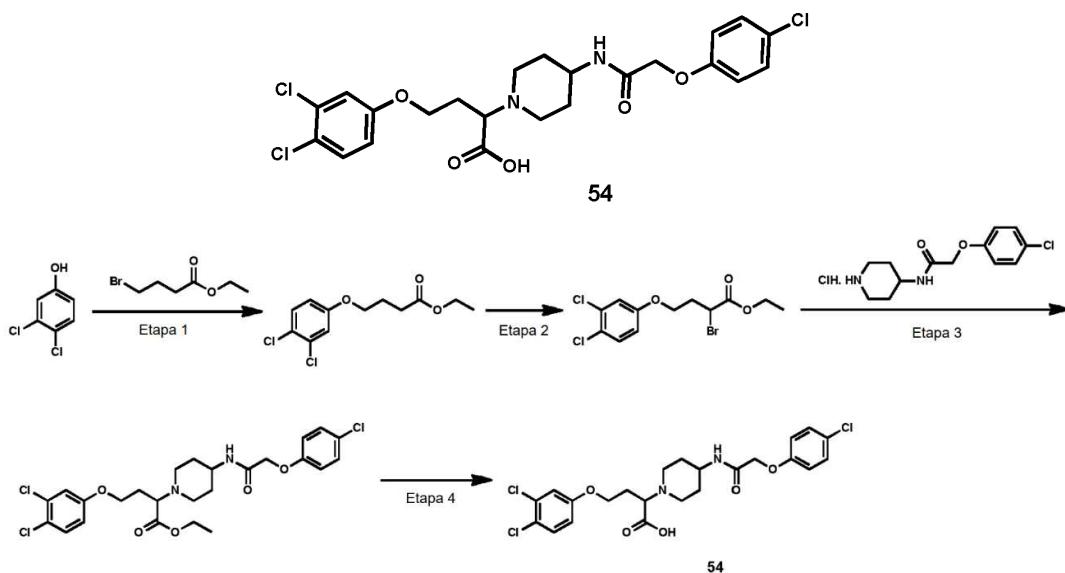
30

Tabla 14

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
53		Clorhidrato de ácido 4-(4-clorofenoxy)-2-(4-(2-(3,4-diclorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)butanoico	515,0	1,81-1,83 (m, 2H), 1,93 (s a, 2H), 2,26-2,27 (m, 1H), 3,13 (s a, 2H), 3,50 (s a, 2H), 3,87 (s a, 1H), 4,05 (s a, 2H), 4,10-4,14 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 6,93-6,97 (m, 3H), 7,22 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H). 10,3 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 54

35 **Ácido 2-(4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)-4-(3,4-diclorofenoxy)butanoico**



- 5 **Etapa 1:** A una solución de 3,4-diclorofenol (1,0 g, 6,134 mmol, 1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato potásico anhídrido (1,69 g, 12,269 mmol, 2,0 equiv.) y 4-bromobutanoato de etilo (1,31 ml, 9,202 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C y se agitó durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 27 °C, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrido, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título 4-(3,4-diclorofenoxy)butanoato de etilo (1,5 g, 89 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. LCMS (ES) m/z = 277,0 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,06-2,13 (m, 2H), 2,49 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,12-4,17 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H).
- 10 15 **Etapa 2:** A una solución de 4-(3,4-diclorofenoxy)butanoato de etilo (0,5 g, 1,804 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se le añadió solución de diisopropilamida de litio (2,0 M en THF/heptano/etilbenceno) (1,35 ml, 2,706 mmol, 1,5 equiv.) lentamente a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a -78 °C. Después de 1 h, se añadió una solución de tetrabromuro de carbono (0,89 g, 2,706 mmol, 1,5 equiv.) en tetrahidrofurano seco (15 ml) a -78 °C, la mezcla se dejó calentar gradualmente a 27 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhídrido, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 7 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título 2-bromo-4-(3,4-diclorofenoxy)butanoato de etilo (0,15 g, en bruto) en forma de un líquido de color pardo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,35-2,43 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 1H), 4,04-4,13 (m, 2H), 4,20-4,28 (m, 2H), 4,50-4,53 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 9,2 Hz, 3,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H).
- 20 25 **Etapa 3:** A una solución en agitación de 2-bromo-4-(3,4-diclorofenoxy)butanoato de etilo (0,28 g, 0,786 mmol, 1,2 equiv.) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió clorhidrato de 2-(4-clorofenoxy)-N-(piperidin-4-il)acetamida (0,2 g, 0,655 mmol, 1 equiv.) y trietil amina (0,27 ml, 1,965 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 27 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrido, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CombiFlash) usando metanol al 3 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 2-(4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)-4-(3,4-diclorofenoxy)butanoato de etilo (0,18 g, 51 % de rendimiento) en forma de una goma de color pardo claro. LCMS (ES) m/z = 543,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,37-1,44 (m, 3H), 1,66 (s a, 2H), 1,95-2,06 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 2,83-2,84 (m, 1H), 3,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,55 (s a, 1H), 3,98-4,14 (m, 4H), 4,42 (s, 2H), 6,91-6,95 (m, 3H), 7,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H).
- 30 35 **Etapa 4:** A una solución de 2-(4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)-4-(3,4-diclorofenoxy)butanoato de etilo (0,17 g, 0,312 mmol, 1 equiv.) en etanol (5 ml) se le añadió hidróxido sódico (0,12 g, 0,3,125 mmol, 10 equiv.) en 2 ml de agua, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después

de que se completara la reacción, el etanol se eliminó por evaporación, el residuo se diluyó con agua (5 ml), se acidificó con ácido clorhídrico 1,5 M a pH ~ 2 a 3. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con *n*-pentano y se secó para obtener el compuesto del título ácido 2-(4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)-4-(3,4-diclorofenoxy)butanoico (0,085 g, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) *m/z* = 515,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,41-1,50 (m, 2H), 1,69 (s a, 2H), 1,94-2,05 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,77 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,85 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,38 (s a, 1H), 3,58 (s a, 1H), 4,01-4,09 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 12,0 (s a, 1H).

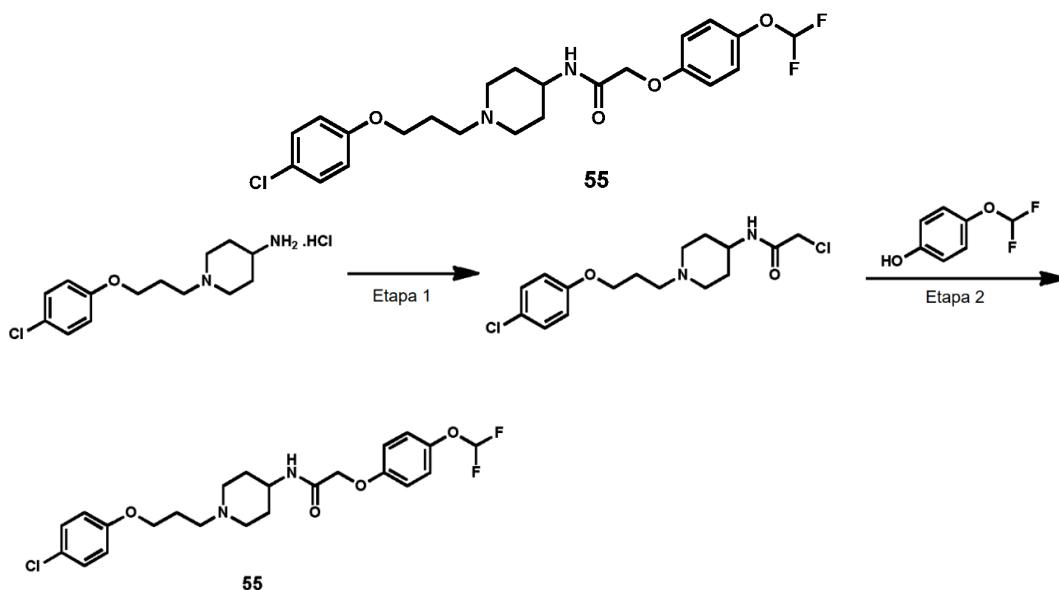
5
10

Tabla 15

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
54		Ácido 2-(4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1-il)-4-(3,4-diclorofenoxy)butanoico	515,1	1,41-1,50 (m, 2H), 1,69 (s a, 2H), 1,94-2,05 (m, 2H), 2,29 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,77 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 2,85 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 3,38 (s a, 1H), 3,58 (s a, 1H), 4,01-4,09 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 3H), 7,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 12,0 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 55

15

N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-2-(4-(difluorometoxi)fenoxi)acetamida

20

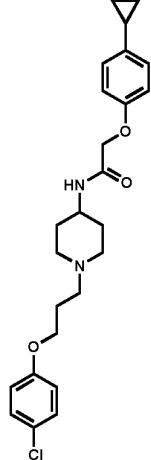
Etapa 1: A una solución en agitación de clorhidrato de 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-amina (0,5 g, 1,64 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (70 ml) se le añadió trietil amina (0,81 ml, 5,74 mmol, 3,5 equiv.) gota a gota a 0 °C y se agitó durante 30 min. Después se añadió el compuesto cloruro de cloro acetilo (0,15 ml, 1,96 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota

- a 0 °C. Después mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se consumiera el material de partida (TLC, MeOH al 5 % en DCM), la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua enfriada con hielo (2 x 50 ml), solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando metanol al 6 % en diclorometano para dar 2-cloro-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)acetamida (0,15 g, 26,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) m/z = 345,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35-1,43 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 2H), 1,82 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,96 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,50 (s a, 1H), 3,95-3,98 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H).
- 5 purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando metanol al 6 % en diclorometano para dar 2-cloro-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)acetamida (0,15 g, 26,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) m/z = 345,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35-1,43 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 2H), 1,82 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,96 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,50 (s a, 1H), 3,95-3,98 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H).
- 10 Etapa 2: A una solución en agitación de 2-cloro-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)acetamida (0,15 g, 0,43 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,35 g, 1,08 mmol, 2,5 equiv.) y el compuesto 4-(difluorometoxi)fenol (0,08 ml, 0,65 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente y después la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de que se consumiera el material de partida (TLC, MeOH al 5 % en DCM), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadió agua (5 ml), se agitó durante 15-20 min y se filtró a través de un embudo sinterizado. El sólido obtenido se lavó con agua (10 ml), éter dietílico (3 x 10 ml) y n-pentano (2 x 10 ml), se secó a alto vacío para dar N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-2-(4-(difluorometoxi)fenoxi)acetamida (0,136 g, 66,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) m/z = 469,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,42-1,50 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,82 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,94 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,77-2,80 (m, 2H), 3,59-3,60 (m, 1H), 3,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,88 (s, 0,25H), 6,92-6,97 (m, 4H), 7,07 (s, 0,25H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (s, 0,25H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H).
- 15 20 Etapa 2: A una solución en agitación de 2-cloro-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)acetamida (0,15 g, 0,43 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,35 g, 1,08 mmol, 2,5 equiv.) y el compuesto 4-(difluorometoxi)fenol (0,08 ml, 0,65 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente y después la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de que se consumiera el material de partida (TLC, MeOH al 5 % en DCM), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadió agua (5 ml), se agitó durante 15-20 min y se filtró a través de un embudo sinterizado. El sólido obtenido se lavó con agua (10 ml), éter dietílico (3 x 10 ml) y n-pentano (2 x 10 ml), se secó a alto vacío para dar N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-2-(4-(difluorometoxi)fenoxi)acetamida (0,136 g, 66,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) m/z = 469,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,42-1,50 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,82 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,94 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,77-2,80 (m, 2H), 3,59-3,60 (m, 1H), 3,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,88 (s, 0,25H), 6,92-6,97 (m, 4H), 7,07 (s, 0,25H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (s, 0,25H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

25 El compuesto de referencia del ejemplo 56 se preparó en general de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo de referencia 55.

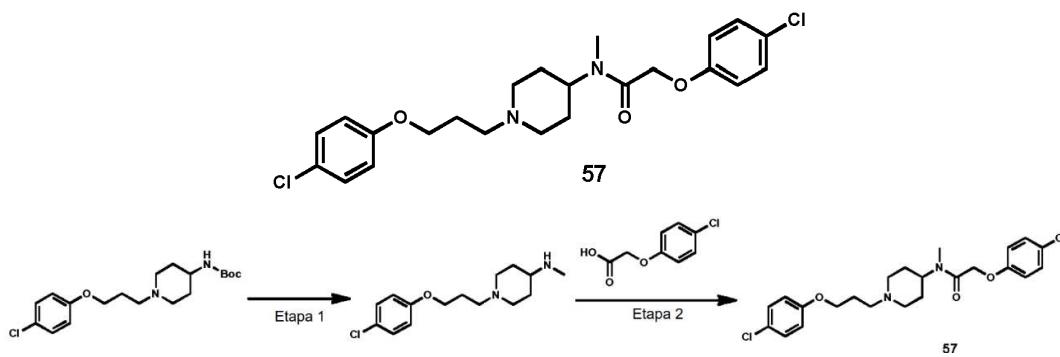
Tabla 16

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
55		N-(1-(3-(4-(4-chlorophenoxy)propyl)piperidin-4-il)-2-(4-(difluoromethoxy)phenoxy)acetamide	469,1	1,42-1,50 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,82 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,94 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,77-2,80 (m, 2H), 3,59-3,60 (m, 1H), 3,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,88 (s, 0,25H), 6,92-6,97 (m, 4H), 7,07 (s, 0,25H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (s, 0,25H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

56		N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)propyl)piperidin-4-yl)-2-(4-cyclopropylphenoxy)acetamide	443,2	0,55 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 0,85 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42-1,50 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,82-1,83 (m, 3H), 1,94 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,76-2,79 (m, 2H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,96 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H).
----	---	---	-------	---

Ejemplo de referencia 57**2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida**

5



10 **Etapa 1:** A una solución en agitación de (1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-yl)carbamato de *terc*-butilo (0,1 g, 0,27 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10,0 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF) (0,81 g, 0,81 mmol, 3,0 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. Despues de que se consumiera el material de partida (TLC, EtOAc al 70 % en hexano), la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (3 ml) a 0 °C y se concentró para dar 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)-N-metilpiperidin-4-amina (0,08 g, en bruto) en forma de un líquido de color amarillo claro. LCMS (ES) m/z = 283,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - en bruto

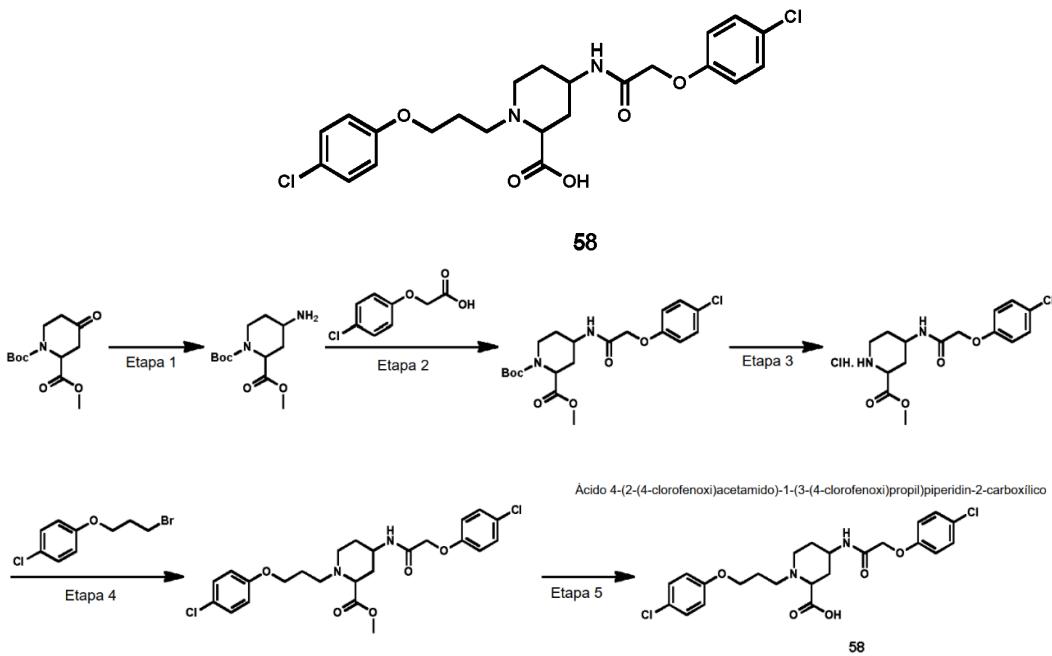
15 **Etapa 2:** A una solución en agitación de 1-(3-(4-clorofenoxy)propil)-N-metilpiperidin-4-amina (0,08 g, 0,28 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió trietil amina (0,12 ml, 0,84 mmol, 3,0 equiv.) y el compuesto ácido 2-(4-clorofenoxy)acético (0,063 g, 0,34 mmol, 1,2 equiv.) y T₃P (50 % en peso en acetato de etilo) (0,42 ml, 0,70 mmol, 2,5 equiv.) se añadió gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Despues de que se consumiera el material de partida (TLC, MeOH al 5 % en DCM), la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml) y agua (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando metanol al 3-4 % en diclorometano. Se purificó otra vez por HPLC prep. (Condiciones analíticas: Columna: Inertsil ODS 3V (50 mm x 2,1 mm x 3 μm), Fase móvil (A): amoniaco al 0,1 % en agua, Fase móvil (B): Acetonitrilo Caudal: 0,7 ml/min, TR del compuesto: 4,89) para dar 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (0,014 g, 11,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) m/z = 451,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,61-1,75 (m, 3H), 1,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89-1,96 (m, 2H), 2,38-2,40 (m, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,90 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,50-3,60 (m, 0,5H), 3,96 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,10-4,20 (m, 0,6H), 4,81 (d, J = 22,4 Hz, 2H), 6,88-6,93 (m, 4H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 4H).

Tabla 17

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
57		2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-(3-(4-chlorophenoxy)propyl)piperidin-4-yl)-N-methylacetamide	451,1	1,41 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 1,61-1,75 (m, 3H), 1,82 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,89-1,96 (m, 2H), 2,38-2,40 (m, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,90 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 3,50-3,60 (m, 0,5H), 3,96 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,10-4,20 (m, 0,6H), 4,81 (d, <i>J</i> = 22,4 Hz, 2H), 6,88-6,93 (m, 4H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 4H).

Ejemplo de referencia 58Ácido 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2-carboxílico

5



Etapa 1: A una solución de 4-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil)2-metilo (0,6 g, 2,3 mmol, 1 equiv.) en 10 metanol (60 ml) a 0 °C se le añadió acetato amónico en porciones (1,79 g, 23,3 mmol, 10 equiv.) y se mantuvo durante 1 h a temperatura ambiente. Después de eso se añadieron cianoborohidruro sódico (0,57 g, 9,2 mmol, 4 equiv.) y ácido acético (2 gotas, catalítico) y se mantuvo durante 48 h a temperatura ambiente. Después de que se consumiera el material de partida (tlc, EtOAc al 50 % en hexano), la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con metanol al 10 % en DCM (150 ml) y se lavó con solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ (20 ml), agua fría (20 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró para obtener 4-aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil)2-metilo (0,5 g, crude, 99,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) *m/z* = 259,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - en bruto.

15

Etapa 2: A una solución de 4-aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil)2-metilo (0,5 g, 1,90 mmol, 1 equiv.) en DCM (100,0 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,66 ml, 4,7 mmol, 2,5 equiv.) y ácido 2-(4-clorofenoxy)acético (0,43 g, 2,30 mmol, 1,2 equiv.). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió T₃P (50 % en peso en acetato de etilo) (2,85 ml, 4,70 mmol, 2,5 equiv.) a la mezcla de reacción. Después la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Después de que se consumiera el 4-aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil)2-metilo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua fría (50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ (2 x 50 ml), agua (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhídrico. La capa orgánica se filtró y se concentró en un rotavapor para dar 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil)2-metilo (0,70 g, en bruto) en forma de un líquido viscoso. LCMS (ES) *m/z* = 327,2 [M+H]⁺ (Se observó masa Deboc). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - en bruto.

Etapa 3: A una solución de 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil)2-metilo (0,7 g, 1,6 mmol, 1 equiv.) en DCM (7,0 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 M en dioxano (7,0 ml). Después la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se consumiera el 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil)2-metilo, la mezcla de reacción se concentró en un rotavapor y se lavó con n-pentano (2 x 10 ml) para dar clorhidrato de 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-2-carboxilato de metilo (0,55 g, en bruto, 86,41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) *m/z* = 327,0 [M+H]⁺, se observó masa de amina libre. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - en bruto.

Etapa 4: A una solución de clorhidrato de 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-2-carboxilato de metilo (0,55 g, 1,5 mmol, 1 equiv.) en trietil amina (0,84 ml, 6,0 mmol, 4,0 equiv.) a 0 °C se le añadió 1-(3-bromopropoxi)-4-clorobenceno (0,45 g, 1,8 mmol, 1,2 equiv.). Después la mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 4 h. Después de que se consumiera el clorhidrato de 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)piperidin-2-carboxilato de metilo, la mezcla de reacción se diluyó con metanol al 10 % en DCM (150 ml) y se lavó con agua fría (2 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato sódico anhídrico. La capa orgánica se filtró y se concentró en un rotavapor para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo del 1 % al 50 % en hexano como eluyente para proporcionar 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2-carboxilato de metilo (0,15 g, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) *m/z* = 495,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44-1,59 (m, 2H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,79-1,96 (m, 2,5H), 2,02-2,20 (m, 1H), 2,21-2,30 (m, 0,5H), 2,58-2,64 (m, 1,5H), 2,84-2,89 (m, 0,5H), 2,97-3,02 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,59-3,68 (m, 0,5H), 3,80-3,82 (m, 0,5H), 3,95-4,01 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,89-6,95 (m, 4H), 7,30 (t, *J* = 9,4 Hz, 4H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,5H), 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,5H).

Etapa 5: A una solución en agitación de 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2-carboxilato de metilo (0,15 g, 0,3 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadieron agua (0,75 ml) e hidróxido de litio monohidrato (0,05 g, 1,2 mmol, 4 equiv.) a temperatura ambiente y se agitó durante 36 h. La mezcla de reacción se evaporó, la capa acuosa resultante se acidificó con solución 2 N de HCl a 0 °C y el pH se mantuvo a 5-6, el precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua fría (2x5 ml), éter dietílico (2x10 ml) pentano (2x10 ml) y se secó al vacío para obtener ácido 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2-carboxílico (0,04 g, 27,58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ES) *m/z* = 481,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49-1,54 (m, 0,5H), 1,57-1,60 (m, 0,5H), 1,68-1,77 (m, 1,5H), 1,84-1,94 (m, 3H), 2,65-2,71 (m, 1H), 2,80 (s a, 0,5H), 2,90 (s a, 0,5H), 3,02 (s a, 1H), 3,16-3,19 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,77-3,83 (m, 1,5H), 3,97 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,90-6,95 (m, 4H), 7,30 (t, *J* = 9,0 Hz, 4H), 7,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 0,6H), 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,4H).

45

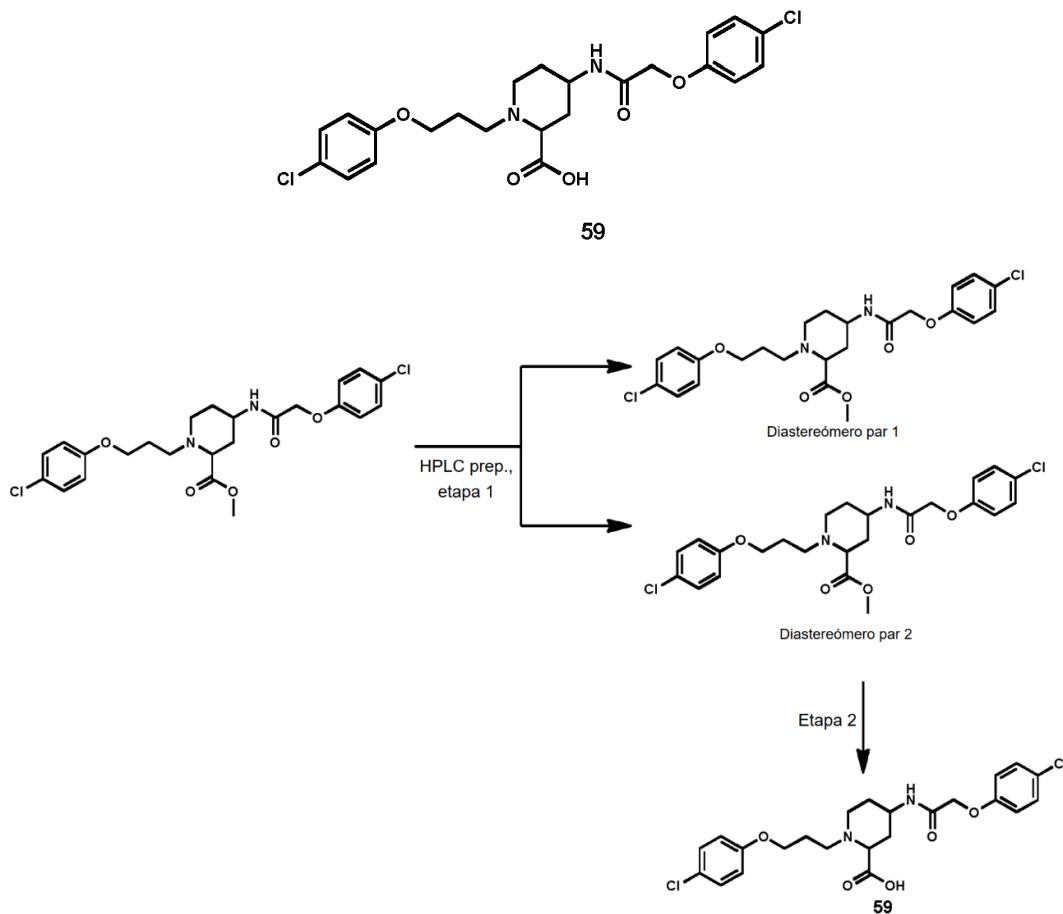
Tabla 18

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)

58		Ácido 4-(2-(4-chlorofenoxy)acetamido)-1-(3-(4-chlorofenoxy)propil)piperidin-2-carboxílico	481,4	1,49-1,54 (m, 0,5H), 1,57-1,60 (m, 0,5H), 1,68-1,77 (m, 1,5H), 1,84-1,94 (m, 3H), 2,65-2,71 (m, 1H), 2,80 (s a, 0,5H), 2,90 (s a, 0,5H), 3,02 (s a, 1H), 3,16-3,19 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,77-3,83 (m, 1,5H), 3,97 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,90-6,95 (m, 4H), 7,30 (t, J = 9,0 Hz, 4H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 0,6H), 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 0,4H).
----	--	---	-------	---

Ejemplo 59**Ácido 4-(2-(4-chlorofenoxy)acetamido)-1-(3-(4-chlorofenoxy)propil)piperidin-2-carboxílico**

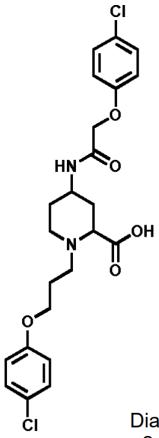
5



- 10 **Etapa 1:** Se purificó 4-(2-(4-chlorofenoxy)acetamido)-1-(3-(4-chlorofenoxy)propil)piperidin-2-carboxilato de metilo por HPLC prep. (Condiciones analíticas: Columna: Inertsil ODS 3V (250 mm x 4,6 mm x 5 μ m), Fase móvil (A): amoniaco al 0,1 % en agua, Fase móvil (B): acetonitrilo, Caudal: 1,0 ml/min, TR del compuesto (par 1): 14,108 minutos, TR del compuesto (par 2): 17,987 minutos) para obtener Z14 (par 1) y Z15 (par 2). Z15 se usa para la etapa siguientes(hidrólisis del éster metílico).

5 **Etapa 2:** La referencia del procedimiento del compuesto 6 es un ejemplo de 5. (Ácido 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2-carboxílico) (0,08 g, 83,33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ES) m/z = 481,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 3H), 2,63-2,70 (m, 2H), 2,85 (s a, 1H), 3,05-3,09 (m, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,93 (t, J = 8,2 Hz, 4H), 7,30 (t, J = 8,8 Hz, 4H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

Tabla 19

N.º de compuesto	Estructura	Nombre	LCMS m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
59	 Diastereómero par 2	Ácido 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2-carboxílico	481,1	1,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 3H), 2,63-2,70 (m, 2H), 2,85 (s a, 1H), 3,05-3,09 (m, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,93 (t, J = 8,2 Hz, 4H), 7,30 (t, J = 8,8 Hz, 4H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

Ejemplo 60: Ensayos basados en células ATF4

10

El ensayo indicador ATF4 mide el efecto del estrés celular inducido por Tapsigargina en la expresión de ATF4. Para este ensayo indicador, se creó una línea celular estable mediante la transfección de células SH-SY5Y con un plásmido que contenía el gen de la luciferasa NanoLuc® fusionado con el 5'-UTR de ATF4, bajo el control del promotor de CMV. El ATF4 5'-UTR contiene dos marcos de lectura abiertos que median la traducción dependiente del estrés celular del gen informador. Los clones que expresaban de forma estable la construcción indicadora se aislaron y seleccionaron en función de la respuesta de luminiscencia a la tapsigargina y la inhibición de esta señal por los compuestos de prueba. Brevemente, las células SH-SY5Y-ATF4-NanoLuc se expusieron a Tapsigargina durante 14-18 horas para determinar el efecto del estrés con o sin compuestos de prueba.

15 20 Las células se propagaron en medios de crecimiento que consistían en un 90 % de DMEM F12 (InVitrogen n.º 11320-033), Suero bovino fetal al 10 % (Gibco n.º 10438-026), Glutamax 5 mM (Gibco n.º 35050-061), Hepes 5 mM, (Gibco n.º 15630-080) y 0,5 mg/ml de Geneticina (Gibco n.º 10131-027). Las células se prepararon para el ensayo retirando todos los medios de las células, lavando las células en placa con solución salina tamponada con fosfato y desprendiéndolas añadiendo una solución compuesta por una solución exprés de Tryples al 10 % (InVitrogen 12604-021) y una base HANKS de tampón de disociación celular libre de enzimas al 90 % (Gibco 13150-016). La tripsina se desactivó mediante la adición de medios de ensayo compuestos por un 90 % de DMEM F12 sin rojo fenol (InVitrogen, 11039), Suero bovino fetal al 10 % (Gibco n.º 10438-026), Glutamax 5 mM (Gibco n.º 35050-061), Hepes 5 mM, (Gibco n.º 15630-080) y 0,5 mg/ml de Geneticina (Gibco n.º 10131-027). Las células suspendidas se centrifugaron a 300 g durante 5 min, se retiró el sobrenadante y el sedimento celular se suspendió en medio tibio (30-37 °C) comprendido como anteriormente a (1e6 células/ml).

25 30 Las placas de ensayo se prepararon añadiendo 250 nl de solución madre del compuesto en DMSO al 100 % a cada pocillo, seguido de la dispensación de 20 microlitros/pocillo de suspensión celular para administrar 15-20k células/pocillo. Las células se incubaron durante 1 hora a 37 °C. Despues, 5 µl de 1,5 µM o 1 µM de Tapsigargina (concentración final: 200-300 nM) se añadieron a cada pocillo de células. Las placas de ensayo que contenían células se incubaron durante 14-18 horas a 37 °C.

35 40 La medición de luciferasa producida por las construcciones de ATF4 se midió como sigue. Alícuotas del reactivo Nano-Glo (sustrato de ensayo de luciferasa Nano-Glo®, Promega, N113, Tampón de ensayo de luciferasa Nano-Glo®, Promega, N112 (partes del sistema de ensayo de luciferasa Nano-Glo®, N1150) se llevaron a temperatura ambiente, el sustrato y el tampón se mezclaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las placas de células se

equilibraron a temperatura ambiente. Se dispensaron 25 microlitros/pocillo del reactivo Nano-Glo mezclado en los pocillos de ensayo y se centrifugaron por pulsos para asentar el contenido y la placa se selló con una película. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora antes de detectar la luminiscencia en un lector de placas Envision.

5

Ejemplo 61 - Composición de cápsula

Una forma farmacéutica oral para administrar la presente invención se produce rellenando una cápsula de gelatina dura convencional de dos piezas con los ingredientes en las proporciones mostradas en la tabla 2, a continuación.

10

Tabla 20

INGREDIENTES	CANTIDADES
2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-4-il)acetamida (Compuesto del ejemplo 1)	7 mg
Lactosa	53 mg
Talco	16 mg
Estearato de magnesio	4 mg

Ejemplo 62 - Composición parenteral inyectable

15

Se produce una forma inyectable para administrar la presente invención agitando el 1,7 % en peso de 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)acetamida (Compuesto del ejemplo 2) en un 10 % en volumen de propilenglicol en agua.

Ejemplo 63 - Composición en comprimido

20

La sacarosa, sulfato de calcio dihidrato y un inhibidor de PERK como se muestra en la tabla 4 a continuación, se mezclan y se granulan en las proporciones mostradas con una solución de gelatina al 10 %. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, talco y ácido esteárico, se tamizan y se comprimen en un comprimido.

25

Tabla 21

INGREDIENTES	CANTIDADES
8-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-(2-(4-clorofenoxy)ethyl)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (Compuesto del ejemplo 3)	12 mg
dihidrato de sulfato de calcio	30 mg
sacarosa	4 mg
almidón	2 mg
talco	1 mg
ácido esteárico	0,5 mg

Actividad biológica

30

En el ensayo anterior los compuestos de la invención se ensayan para la actividad contra la traducción de ATF4.

Los compuestos de los ejemplos 1 y 3 a 8 se ensayaron en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibieron una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) < 300 nM.

35

El compuesto del ejemplo 1 se ensayó en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibió una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) de 75,86 nM.

40

El compuesto del ejemplo 2 se ensayó en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibió una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) < 4000 nM.

45

Los compuestos de los ejemplos 9 a 26, 28, 30 a 38, 41 a 48, 50 a 55 y 57 a 59 se ensayaron en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibieron una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) < 1.000 nM.

50

Los compuestos de los ejemplos 27, 29, 39, 40, 49 y 56 se ensayaron en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibieron una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) > 1.000 nM.

El compuesto del ejemplo 11 se ensayó en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibió una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) de 32 nM.

5 El compuesto del ejemplo 17 se ensayó en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibió una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) de 76,8 nM.

10 El compuesto del ejemplo 24 se ensayó en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibió una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) de 200,6 nM.

15 El compuesto del ejemplo 30 se ensayó en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibió una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) de 110,5 nM.

20 El compuesto del ejemplo 37 se ensayó en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibió una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) de 98,7 nM.

El compuesto del ejemplo 43 se ensayó en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibió una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) de 58,4 nM.

25 El compuesto del ejemplo 50 se ensayó en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibió una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) de 93,9 nM.

30 El compuesto del ejemplo 57 se ensayó en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibió una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) de 61,2 nM.

35 El compuesto del ejemplo 59 se ensayó en general de acuerdo con el ensayo basado en células ATF4 anterior y en un conjunto de dos o más ejecuciones experimentales exhibió una actividad inhibidora de la ruta de ATF4 promedio (IC_{50}) de 172,5 nM.

Referencias.

- 40 1. Wek RC, Jiang H-Y, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem. Soc. Trans.* febrero de 2006; 34 (Pt 1): 7-11.
2. Hinnebusch AG, Lorsch JR. The mechanism of eukaryotic translation initiation: new insights and challenges. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012; 4(10).
- 45 3. Krishnamoorthy T, Pavitt GD, Zhang F, Dever TE, Hinnebusch AG. Tight binding of the fosforilated alfa subunit of initiation factor 2 (eIF2alpha) to the regulatory subunits of guanine nucleotide exchange factor eIF2B is required for inhibition of translation initiation. *Mol Cell Biol.* agosto de 2001; 21(15): 5018-30.
- 50 4. Hinnebusch AG. Translational regulation of GCN4 and the general amino acid control of yeast. *Annu. Rev. Microbiol.* 2005; 59: 407-50.
5. Jackson RJ, Hellen CUT, Pestova TV. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 1 de febrero de 2010; 11(2): 113-27.
- 55 6. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, *et al.* Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression en mammalian cells. *Mol. Cell.* nov de 2000; 6(5): 1099-108.
7. Palam LR, Baird TD, Wek RC. Phosphorylation of eIF2 facilitates ribosomal bypass of an inhibitory upstream ORF to enhance CHOP translation. *Journal of Biological Chemistry.* 1 de abril de 2011; 286(13): 10939-49.
- 60 8. Vattem KM, Wek RC. Reinitiation involving upstream ORFs regulates ATF4 mRNA translation en mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 3 de agosto de 2004; 101(31): 11269-74.

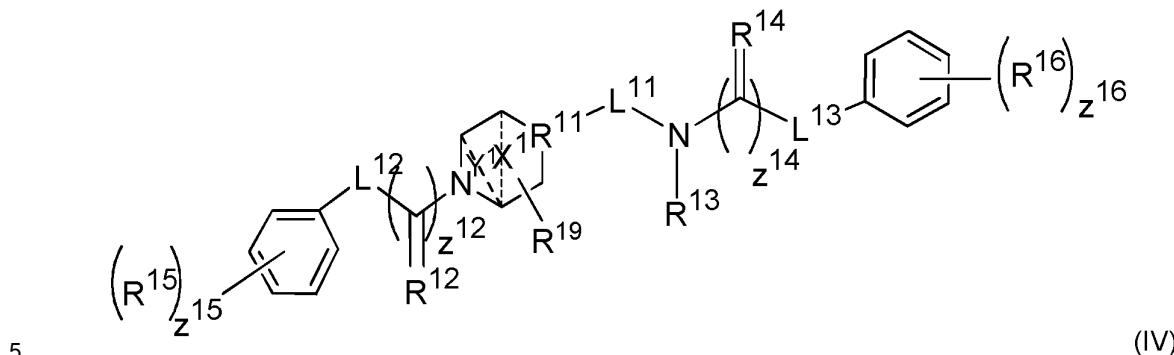
9. Ma Y, Brewer JW, Diehl JA, Hendershot LM. Two distinct stress signaling pathways converge upon the CHOP promoter during the mammalian unfolded protein response. *J. Mol. Biol.* 17 de mayo de 2002; 318(5): 1351-65.
10. Pavitt GD, Ron D. New insights into translational regulation in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* junio de 2012; 4(6).
11. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol.* julio de 2007; 8(7): 519-29.
- 10 12. Gardner BM, Walter P. Unfolded proteins are Irel-activating ligands that directly induce the unfolded protein response. *Science.* 30 de sept. de 2011; 333(6051): 1891-4.
13. Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, Zeng H, Ron D. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Mol Cell.* mayo de 2000; 5(5): 897-904.
- 15 14. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science.* 25 de nov de 2011; 334(6059): 1081-6.
- 20 15. Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat Cell Biol.* 1 de marzo de 2011; 13(3): 184-90.
16. Shore GCG, Papa FRF, Oakes SAS. Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response. *Current Opinion in Cell Biology.* 1 de abril de 2011; 23(2): 143-9.
- 25 17. Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, 174 WO 2014/144952 PC T/US2014/029568 Blais J, Hu N, Harking H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. 2005. ER stressregulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth. *EMBO J.* 24:3470-3481.
- 30 18. Bobrovnikova-Marjon E, Pytel D, Vaites LP, Singh N, Koretzky GA, Diehl JA. 2010. PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage. *Oncogene* 29: 3881-3895.
19. Avivar-Valderas A, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl A, Nagi C, Debnath J, Aguirre-Guiso JA. 2011. PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment. *Mol Cel Biol* 31: 3616-3629.
- 35 20. Axten JM., Medina J. R., Feng Y., Shu A., Romeril S. P. *et al.* 2012. Discovery of 7-methy-5(I-([3-10 (trifluoromethyl)phenyl]acetyl)-2, 3-dihydro-1H-indol-5yl)-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-4 amine (GSK2606414), a potent and selective first-in class inhibitor of protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase (PERK). *J. Med. Chem.* 55(16): 7193-7207
21. Ye J, Kumanova M., Hart L. S., Sloane K., Zhang H. *et al.* 2010. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation. *EMBO J.* 29: 2082-2096.
- 45 22. Moreno JA, Radford H, Peretti D, Steinert JR, Verity N, Martin MG, Halliday M, Morgan J, Dinsdale D, Ortoni CA, Barrett DA, Tsaytler P, Bertolotti A, Willis AE, Bushell M, Mallucci GR. 2012. Sustained translational repression by eIF2n-P mediates prion neurodegeneration. *Nature* 485: 507-511.
23. Pavitt GD y Proud CG. 2009. Protein synthesis and its control in neuronal cells with a focus on vanishing white matter disease. *Biochem Soc Trans* 37: 1298-20 1310.
- 50 24. Costa-Mattioli M, Gobert D., Harding H., Herdy B. Azzi M., Bruno M. *et al.* 2005. Translational control of hippocampal synaptic plasticity and memory by the eIF2n kinase GCN2. *Nature* 436: 1166-1173.
25. Costa-Mattioli M., Gobert D., Stern E., Garnache K., Colina RI, Cuello C., Sossin W., Kaufman R., Pelletier J., Rosenblum *et al.* 2007. eIF2n phosphorylation bidirectionally regulates the switch from short to long term synaptic plasticity and memory. *Cell* 25 129: 195-206.
- 60 26. Zhu P. J, Huan W., Kalikulov D., Yoo J. W., Placzek A. N., Stoica L, Zhou H., Bell J. C., Frilander M. J., Krnjevic K., Noebels J. L., Costa-Mattioli M. 2011. Suppression of PKR promotes network excitability and enhanced cognition by interferon-7-mediated disinhibition. *Cell* 147: 1384-1396.
27. Borck G., Shin B.S., Stiller B., *et al* 2012. eIF2y mutation that disrupts eIF2 complex integrity links intellectual disability to impaired translation 30 initiation. *Mol Cell* 48: 1-6.

28. Zeenko V. V., Wang C, Majumder M, Komar A. A., Snider M. D., Merrick W. C., Kaufman R. J. y Hatzoglou M. (2008). An efficient *in vitro* translation system from mammalian cell lacking translational inhibition caused by eIF2 phosphorylation. *RNA* 14: 593-602.
- 5 29. Mikami S., Masutani M., Sonenber N., Yokoyama S. e Imataka H. 175 WO 2014/144952 PC T/US2014/029568 2006. An efficient mammalian cell-free translation system supplemented with translation factors. *Protein Expr. Purif.* 46: 348-357.

10 Aunque las realizaciones preferidas de la invención se ilustran por lo anterior, ha de entenderse que la invención no se limita a las instrucciones precisas que se desvelan en el presente documento y que se reserva el derecho a todas las modificaciones que entren en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (IV):



en donde:

- 10 L^{12} y L^{13} son independientemente: $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ y $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
 CH_2- ;
- 15 L^{11} se selecciona entre: un enlace, $-\text{CH}_2-$ y $-\text{C}(\text{O})-$;
 R^{11} es $\text{CH}-$ y R^{13} es hidrógeno, o R^{11} es $\text{C}-$ y tomado junto con R^{13} y el nitrógeno al que R^{13} está unido forman una oxazolidina, que está opcionalmente sustituida con o xo;
 R^{15} y R^{16} son independientemente hidrógeno o cloro;
- 20 R^{12} y R^{14} son O ;
 R^{19} se selecciona entre: hidrógeno, flúor, cloro, $-\text{OH}$, alquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, o xo y $-\text{OH}$;
 z^{12} y z^{14} son independientemente 0 o 1;
 z^{15} y z^{16} son independientemente un número entero de 0 a 5;
- 25 X^1 está ausente o presente como alquilo C_{1-2} o alquilo C_{1-2} sustituido de 1 a 2 veces con flúor, donde las líneas discontinuas representan enlaces opcionales de la cadena alquilo de X e
 Y^1 está ausente o presente como alquilo C_{1-2} o alquilo C_{1-2} sustituido de 1 a 2 veces con flúor, donde las líneas discontinuas representan enlaces opcionales de la cadena alquilo de Y ;
- 30 25 o una sal del mismo que incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde el compuesto de fórmula (IV) no es 4-(((bencíloxi)carbonil)amino)metyl)piperidin-1-carboxilato de bencílo; N -[2-(4-clorofenoxy)ethyl]-1-(3-fenoxipropanoil)piperidin-4-carboxamida; N -[2-(4-clorofenoxy)ethyl]-1-(2-fenoxiacetyl)piperidin-4-carboxamida; 1-(2-fenoxiacetyl)-N-(3-fenoxipropil)piperidin-4-carboxamida; 2-(2-clorofenoxy)-N-[1-[2-(4-clorofenoxy)ethyl]piperidin-4-il]acetamida; 2-(4-clorofenoxy)-N-[1-[2-(4-clorofenoxy)ethyl]piperidin-4-il]acetamida; 2-(4-clorofenoxy)-N-[1-[2-(4-clorofenoxy)ethyl]piperidin-4-il]acetamida; 2-(4-clorofenoxy)-N-(2-(3-clorofenoxy)ethyl)-1-(2-fenoxiacetyl)piperidin-4-carboxamida; 1-(2-fenoxiacetyl)-N-(3-fenoxipropil)piperidin-4-carboxamida; N -(2-(2,3-diclorofenoxy)ethyl)-1-(2-fenoxiacetyl)piperidin-4-carboxamida; 4-((2-fenoxietil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencílo o N -(3-fenoxipropil)-N-[1-(3-fenoxipropil)-4-piperidinil]metyl)amina.

35 2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 40 8-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-(2-(4-clorofenoxy)ethyl)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 2 -(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)acetamida;
 2 -(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-3-il)acetamida;
 N -(2-(4-clorofenoxy)ethyl)-1-(3-(4-clorofenoxy)propanoil)piperidin-4-carboxamida;
 2 -(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propanoil)piperidin-4-il)acetamida;
 2 -(4-clorofenoxy)-N-((1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-4-il)metyl)acetamida;
 2 -(4-clorofenoxy)-N-(2-(3-(4-clorofenoxy)propil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamida;
 2 -(4-clorofenoxy)-N-(1-(3-(3,4-diclorofenoxy)propil)piperidin-4-il)acetamida;
 2 -(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-metilpiperidin-4-il)acetamida;
 N -(4-clorofenetyl)-1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-4-carboxamida;
 2 -(4-clorofenoxy)-N-(1-(4-(4-clorofenil)butanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)acetamida;
 2 -(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-3-il)acetamida;
 2 -(4-clorofenoxy)-N-(2-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)piperidin-3-il)ethyl)acetamida;
 2 -(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-3-fluoropiperidin-4-il)acetamida;
 2 -(4-clorofenoxy)-N-(2-(2-(4-clorofenoxy)acetil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamida;
 2 -(4-clorofenoxy)-N-(1-(4-(4-clorofenil)butanoil)piperidin-4-il)acetamida;

2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)-3-metilpiperidin-4-il)acetamida;
 N,1-bis(2-(4-clorofenoxy)etil)piperidin-4-carboxamida;
 N-(2-(4-clorofenoxy)etil)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-carboxamida;
 5 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)-3-hidroxipiperidin-4-il)acetamida;
 N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-2-(3,4-diclorofenoxy)acetamida;
 N-(1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)-2-(2,4-diclorofenoxy)acetamida;
 10 2-(4-clorofenoxy)-N-((1R,5S)-8-(3-(4-clorofenoxy)propil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(3,4-diclorofenoxy)etil)-3-fluoropiperidin-4-il)acetamida;
 N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)-3-fluoropiperidin-4-il)-2-(3,4-diclorofenoxy)acetamida;
 15 2-(4-clorofenoxy)-N-((1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-4-il)metil)acetamida;
 2-(4-clorofenoxy)-N-(1-(2-(4-clorofenoxy)etil)-3-fluoropiperidin-4-il)acetamida y
 ácido 4-(2-(4-clorofenoxy)acetamido)-1-(3-(4-clorofenoxy)propil)piperidin-2-carboxílico

o una sal de los mismos que incluye una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre: cáncer, síndromes precancerosos, enfermedad de Alzheimer, lesión de la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, ictus isquémico, ictus, diabetes, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedades priónicas relacionadas, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, inflamación, fibrosis, enfermedades crónicas y agudas del hígado, 25 enfermedades crónicas y agudas del pulmón, enfermedades crónicas y agudas del riñón, encefalopatía traumática crónica (ETC; en inglés, CTE), neurodegeneración, demencia, deterioro cognitivo, aterosclerosis, enfermedades oculares, en el trasplante de órganos y arritmias.
- 30 5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 4 en donde dicho cáncer se selecciona entre: cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, carcinoma ductal, carcinoma lobular, cáncer de colon, cáncer pancreático, insulinomas, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, cáncer de piel, melanoma, melanoma metastásico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma macrocítico, cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, 35 síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cabeza y cuello, riñón, hígado, melanoma, ovario, pancreático, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, insulinoma, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, tiroideo, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, 40 leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de vulva, cáncer de cuello del útero, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal), cánceres neuroendocrinos y cáncer testicular.
- 45 6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde dicho cáncer se selecciona entre: cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, pancreático, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, insulinoma, próstata, sarcoma y tiroides.
- 55 7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde dicho síndrome precanceroso se selecciona entre: neoplasia intraepitelial del cuello uterino, gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, lesiones cervicouterinas, nevos cutáneos (premelanoma), neoplasia prostática intraepitelial (intraductal) (PIN), carcinoma ductal *in situ* (DCIS), pólipos de colon y hepatitis o cirrosis grave.
- 60 8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.
9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en

donde la enfermedad es enfermedad de Parkinson.