



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 114**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 491/113 (2006.01) **A61K 31/454** (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) **A61K 31/4725** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) **A61K 31/501** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) **A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02722878 .2**

96 Fecha de presentación : **26.04.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1389616**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2004**

54 Título: **Derivados de 3,4-dihalobencilpiperidina y su uso médico.**

30 Prioridad: **27.04.2001 JP 2001-132853**
12.09.2001 JP 2001-277139

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.10.2011

73 Titular/es:
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es: **Kiuchi, Masatoshi,;**
Kuroita, Takanobu;
Tomozane, Hideo;
Takeda, Shuuzou;
Tanaka, Yoshihito;
Higashi, Hidemitsu y
Kuwahara, Shigeki

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 366 114 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3,4-dihalobencilpiperidina y su uso médico

5

Campo Técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de bencilpiperidina que tiene afinidad por un receptor de quimiocinas, que es útil como fármaco terapéutico y/o profiláctico de aterosclerosis, artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, dermatitis atópica, alergia a alimentos, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, enfermedad respiratoria obstructiva crónica, miocarditis, rechazó en trasplantes de órganos, síndrome de inmunodeficiencia humana y similares, en los que las células que tienen un receptor de quimiocinas desempeñan un papel en la aparición, el progreso y el mantenimiento del estado patológico.

10

Técnica Antecedente

15

Como sustancia quimiotáctica que induce la migración y la infiltración tópica de leucocitos tales como neutrófilos, monocitos y similares, existen factores quimiotácticos clásicos tales como productos de la descomposición del complemento (p.ej., C3a y C5a), metabolitos del ácido araquidónico (p.ej., leucotrieno B₄ y similares), factores activadores de plaquetas, péptidos formilados derivados de bacterias, y similares. Existen productos secundarios que acompañan principalmente a la lesión tisular. En contraste, se demostró que existe una serie de citocinas producidas por la expresión de un nuevo gen, que son responsables de la inducción y la activación de leucocitos específicos, es decir, quimiocinas, por la interleucina (IL)-8 (CXCL8) purificada y clonada genéticamente por Matsushima et al. en 1987 (p.ej., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 84, págs. 9223-9237 (1987), y J. Exp. Med., vol. 167, págs. 1883-1893 (1988).

20

25

Hasta la fecha, se han identificado 45 tipos de quimiocinas y se han clasificado en cuatro subgrupos basándose en las características de sus secuencias de aminoácidos (p.ej., Immunity, vol. 12, págs. 121-127 (2000)). Concretamente, las quimiocinas C, quimiocinas CC, quimiocinas CXC y quimiocinas CX₃C.

30

35

XCL1, que pertenece a las quimiocinas C, tiene una actividad quimiotáctica para las células T y NK. Por otra parte, las quimiocinas CC tienen una actividad quimiotáctica para los monocitos distintos de los neutrófilos, linfocitos, células de Langerhans, células dendríticas, eosinófilos, mastocitos y basocitos. Además, las quimiocinas CXC actúan principalmente sobre los neutrófilos, tal como representa CXCL8, y las quimiocinas CX₃C actúan principalmente sobre la migración de las células NK. Estas quimiocinas ejercen sus acciones cuando se unen a un receptor acoplado a proteína G (receptor de quimiocinas), y se han identificado 18 tipos de receptores de quimiocinas hasta la fecha (p.ej., Cell Technology, vol. 17, págs. 1072-1029, 1998 e Immunity, vol. 12, págs. 121-127, 2000).

40

Por lo tanto, una sustancia que impide la unión entre la quimiocina y su receptor inhibe la migración selectiva y la activación de los leucocitos, y se considera que es útil como producto farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas que incluyen las enfermedades alérgicas, y además, el síndrome de inmunodeficiencia humana y similares.

45

En vista de lo anterior, se espera que un compuesto que tenga afinidad por un receptor de quimiocinas sea útil como producto farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades inmunitarias e inflamatorias. La presente invención se dirige a proporcionar un producto farmacéutico que tiene afinidad por un receptor de quimiocinas y que se usa para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inmunitarias e inflamatorias.

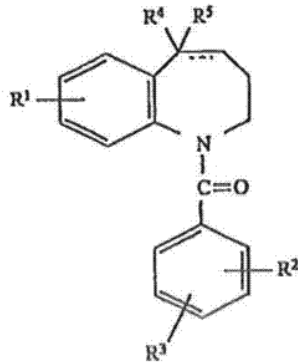
50

55

Con respecto al agente terapéutico de enfermedades inmunitarias e inflamatorias, que tiene afinidad por un receptor de quimiocinas, por ejemplo, se han publicado las siguientes solicitudes de patentes. La publicación internacional WO-A-97/24325 describe derivados de difenilmetano, el documento WO-A-98/25617 describe compuestos que tienen afinidad por un receptor de quimiocinas, tal como los derivados de arilpiperazina y similares, los documentos WO-A-98/02151, WO-A-98/04554 y WO-A-00/34278 describen derivados heteroaromáticos tricíclicos que tienen afinidad por un receptor de quimiocinas, y similares, las publicaciones internacionales WO-A-99/55324 y WO-A-99/55330 describen derivados de fenilalanina que tienen afinidad por un receptor de quimiocinas, y similares, y la publicación internacional WO-A-00/58305 describe derivados de piperazina que tienen afinidad por un receptor de quimiocinas, y similares. Además, las publicaciones internacionales WO-A-00/31033, WO-A-00/53600 y WO-A-01/14333 describen derivados de piperidina y similares, que tienen afinidad por un receptor de quimiocinas.

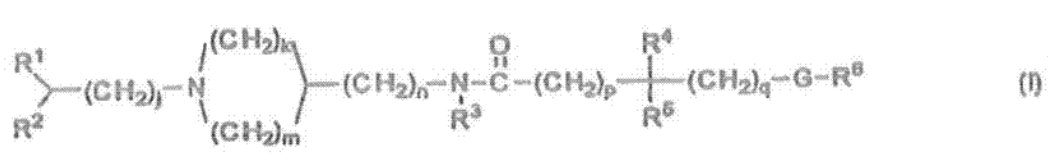
60

El documento US-A-5.622.947 describe un antagonista de vasopresina y un antagonista de oxitocina que es un compuesto benzoheterocíclico representado por la fórmula general (1):



o una sal del mismo.

- 5 El documento WO-A-99/25686 describe un compuesto representado por la fórmula general (I),



- 10 una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal de adición de alquilo C1-C6 farmacéuticamente aceptable del mismo, y sus aplicaciones médicas. Debido a que estos compuestos inhiben la acción de quimiocinas tales como MIP-1 alfa y/o MCP-1 en las células seleccionadas como objetivo, pueden ser útiles como fármacos terapéuticos y/o fármacos preventivos en enfermedades, tales como aterosclerosis, artritis reumatoide, y similares, en las que los monocitos y linfocitos de la sangre se infiltran en los tejidos.

- 15 Sin embargo, no ha habido informes hasta la fecha sobre un compuesto que tenga eficacia en un modelo de enfermedad alérgica, y similares, mediante administración oral. Se espera que un compuesto que tenga eficacia en tales modelos de enfermedades, y similares, inhiba la migración selectiva y la activación de los leucocitos, y sea un producto farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, incluidas las enfermedades alérgicas, y además, el síndrome de inmunodeficiencia humana y similares.

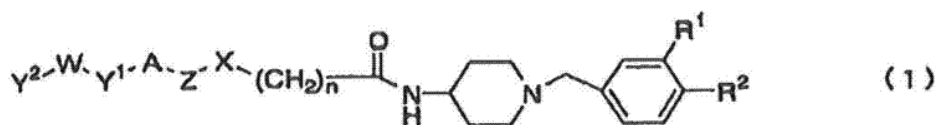
20

Descripción de la Invención

- 25 En vista de la situación anteriormente mencionada, los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos en un intento de hallar un compuesto no peptídico que tenga antagonismo hacia los receptores de quimiocinas, y han descubierto que un nuevo compuesto de bencilpiperidina de la fórmula (1) en la que W (W es arilo, heteroarilo o tiazolina) tiene Y² (sustituyente básico o grupo amino que forma amida con diversos ácidos, etc.), un isómero óptico del mismo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una afinidad elevada por los receptores de quimiocinas e inhibe la unión entre la quimiocina y los receptores de la misma. Además, el compuesto de la fórmula (1) mostró eficacia en un modelo de enfermedad alérgica, y similares, mediante administración oral tras mejoras farmacocinéticas. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención inhibe la migración y la activación selectiva de los leucocitos, y puede ser un producto farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas incluidas las enfermedades alérgicas, y además el síndrome de inmunodeficiencia humana y similares, lo que dio como resultado la conclusión de la presente invención.

- 35 Por lo tanto, la presente invención se refiere a los siguientes puntos (1) a (20):

1. Un compuesto de bencilpiperidina opcionalmente N-oxidado representado por la fórmula (1):



40

en la que

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 5,

5 X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o SO,

Z es un enlace o heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno,

Y¹ es un enlace; una cadena alquileo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; -CO-; -Q-(CH₂)_m- o -(CH₂)_m-Q-, en las que Q es -NH-, -NR³- en la que R³ es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO₂, m es un número entero de 0 a 4,

A es arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono o heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno,

W es arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo o tiazolina, en el que dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno,

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; arilamino que tiene 6 a 12 átomos de carbono; (arilalquil)amino que tiene 7 a 11 átomos de carbono; (heteroarilalquil)amino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; acilaminoalquilo que tiene 2 a 12 átomos de carbono; alcóxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; carboximetilamino; aminoalquilamino que tiene 2 a 6 átomos de carbono; -NR⁴CONR⁵R⁶, en la que R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; sulfonilamino; -CONR⁷R⁸, en la que R⁷ y R⁸ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono o arilalquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono, con tal de que no representen hidrógeno al mismo tiempo; aminoalquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono; alquilaminoalquilo que tiene 2 a 14 átomos de carbono; arilaminoalquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono; (arilalquil)aminoalquilo que tiene 8 a 14 átomos de carbono; (heteroarilalquil)aminoalquilo que tiene 3 a 11 átomos de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcóxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; aminometilnamino, iminometilamino; imino; o -SR¹⁶ en la que R¹⁶ es alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono,

con tal de que el arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cadena alquileo, alquilamino, arilamino, (arilalquil)amino, acilamino, acilaminoalquilo, alcóxicarbonilamino, carboximetilamino, aminoalquilamino, sulfonilamino, -CONR⁷R⁸, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, (arilalquil)aminoalquilo, amino cíclico, hidrazino, guanidino, amidino, aminometilnamino, iminometilamino e imino anteriormente mencionados tengan opcionalmente sustituyentes, y dichos sustituyentes se seleccionan de halógeno, haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxí que tiene 1 a 8 átomos de carbono, arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, hidroxí, mercapto, carboxí, nitro, amino o alquilamino que tiene 1 a 8 átomos de carbono; y el átomo de nitrógeno en amida, carbamato o sulfonamida contenidos en el acilamino, acilaminoalquilo, alcóxicarbonilamino y sulfonilamino anteriormente mencionados puede estar sustituido con alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 2. El compuesto de bencilpiperidina del punto (1) anteriormente mencionado, en el que, en la fórmula (1),

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; arilamino que tiene 6 a 12 átomos de carbono; (arilalquil)amino que tiene 7 a 11 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcóxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; -NR⁴CONR⁵R⁶, en la que R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; sulfonilamino; aminoalquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono; alquilaminoalquilo que tiene 2 a 14 átomos de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcóxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; aminometilnamino, iminometilamino o imino,

65 un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de bencilpiperidina del punto (1) anteriormente mencionado, en el que, en la fórmula (1),

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

5 n es un número entero de 1 a 4,

Z es un enlace o heteroarilo, y dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno, y

10

Y¹ es un enlace; una cadena alquileo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono; -Q-(CH₂)_m- o -(CH₂)_m-Q-, en las que Q es -NH-, -NR³- en la que R³ es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO₂, y m es un número entero 0 ó 1,

15

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de bencilpiperidina del punto (1) anteriormente mencionado, en el que, en la fórmula (1),

20

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4

Z es un enlace o heteroarilo, y dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno,

25

30

Y¹ es un enlace, y

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; (arilalquil)amino que tiene 7 a 11 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; sulfonilamino; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcoxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; iminometilamino o imino,

35

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de bencilpiperidina del punto (1) anteriormente mencionado, en el que, en la fórmula (1),

40

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

45

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

Z y Y¹ son cada uno un enlace, y

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; (arilalquil)amino que tiene 7 a 11 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; sulfonilamino; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcoxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; iminometilamino o imino,

50

55

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de bencilpiperidina de cualquiera de los puntos (1) a (5) anteriormente mencionados, que se selecciona de

60

[4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
N-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]-{4-[3-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[4-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
{4-[3-(4-alanilamino)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(4-imidazolcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(imidazol-2-il-metilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(imidazol-4-il-metilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,

65

N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidiotiazol-4-il)-3-metilfeniloxi]butilamida,
 [4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-N²-hidroxiamidino]fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]-{4-[4-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(imidazol-4-ilacetamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(2-piridilmetilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[5-(2-guanidiotiazol-4-il)-4-metiltiazol-2-iltio]acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(piridin-3-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida, y
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(pirrol-2-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de bencilpiperidina del punto (1) anteriormente mencionado, que no está N-oxidado, en el que, en la fórmula (1),

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; arilamino que tiene 6 a 12 átomos de carbono; (arilalquil)amino que tiene 7 a 11 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; acilaminoalquilo que tiene 2 a 12 átomos de carbono; alcocarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; -NR⁴CONR⁵R⁶, en la que R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; sulfonilamino; -CONR⁷R⁸, en la que R⁷ y R⁸ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono o arilalquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono, con tal de que no representen hidrógeno al mismo tiempo; aminoalquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono; alquilaminoalquilo que tiene 2 a 14 átomos de carbono; arilaminoalquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono; (arilalquil)aminoalquilo que tiene 8 a 14 átomos de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcoxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; aminometilnamino; o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de bencilpiperidina del punto (7) anteriormente mencionado, en el que, en la fórmula (1),

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; arilamino que tiene 6 a 12 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcocarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; -NR⁴CONR⁵R⁶, en la que R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; sulfonilamino; aminoalquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono; alquilaminoalquilo que tiene 2 a 14 átomos de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; aminometilnamino; o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de bencilpiperidina del punto (7) anteriormente mencionado, en el que, en la fórmula (1),

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

Z es un enlace o heteroarilo, y dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno, y

Y¹ es un enlace; una cadena alquileo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono; -Q-(CH₂)_m- o -(CH₂)_m-Q-, en las que Q es -NH-, -NR³- en la que R³ es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO₂, y m es un número entero 0 ó 1,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de bencilpiperidina del punto (7) anteriormente mencionado, en el que, en la fórmula (1),

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

Z es un enlace o heteroarilo, y dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un hete-

rociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno,

5 Y¹ es un enlace, y

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; (arilalquil)amino que tiene 7 a 11 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; sulfonilamino; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcoxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de bencilpiperidina del punto (7) anteriormente mencionado, en el que, en la fórmula (1),
15 R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

20 X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

Z y Y¹ son cada uno un enlace, y

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; sulfonilamino; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcoxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de bencilpiperidina de cualquiera de los puntos (7) a (11) anteriormente mencionados, que se selecciona de

35 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinotiazol-4-il)feniloxi]butilamida,
N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinotiazol-4-il)feniltio]butilamida,
[4-(4-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
[4-(4-acetilaminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
4-[4-(2-aminotiazol-4-il)-3-metilfeniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida,
40 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinotiazol-4-il)-3-metilfeniloxi]butilamida,
[4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(4-imidazolcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(pirrol-2-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(piridin-2-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(piridin-3-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
45 {4-[3-(L-prolilamino)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
[4-(2-aminopiridin-5-il)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida, y
[4-(2-aminopiridin-4-il)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de bencilpiperidina del punto (1) anteriormente mencionado, que no está N-oxidado, en el que, en la fórmula (1),

55 Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; arilamino que tiene 6 a 12 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; -NR⁴ CONR⁵R⁶, en la que R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; sulfonilamino; aminoalquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono; alquilaminoalquilo que tiene 2 a 14 átomos de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; aminometilnamino; o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de bencilpiperidina del punto (13) anteriormente mencionado, en el que, en la fórmula (1),

65 R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

Z es un enlace o heteroarilo, y dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno, y

Y¹ es un enlace; una cadena alquileo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono; -Q-(CH₂)_m- o -(CH₂)_m-Q-, en las que Q es -NH-, -NR³- en la que R³ es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO₂, y m es un número entero 0 ó 1,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de bencilpiperidina del punto (13) anteriormente mencionado, en el que, en la fórmula (1),

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

Z es un enlace o heteroarilo, y dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno,

Y¹ es un enlace, y

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcoxi-carbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de bencilpiperidina del punto (13) anteriormente mencionado, en el que, en la fórmula (1),

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

Z y Y¹ son cada uno un enlace, y

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcoxi-carbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de bencilpiperidina de cualquiera de los (13) a (16) anteriormente mencionados, que se selecciona de

N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinotiazol-4-il)feniloxi]butilamida,
N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinotiazol-4-il)feniltio]butilamida,
[4-(4-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida, y
[4-(4-acetilaminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de bencilpiperidina de cualquiera de los puntos (1) a (17) anteriormente mencionados, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. El compuesto de bencilpiperidina de cualquiera de los puntos (1) a (17) anteriormente mencionados, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en la profilaxis o el tratamiento de la artritis reumatoide, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, dermatitis atópica o colitis ulcerosa.

5 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de bencilpiperidina de cualquiera de los puntos (1) a (17) anteriormente mencionados, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el uso en la profilaxis o el tratamiento de la artritis reumatoide, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, dermatitis atópica o colitis ulcerosa.

10 Breve Descripción del Dibujo

La Fig. 1 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto de la presente invención en un modelo de edema de oreja bifásico inducido por un antígeno en un ratón (respuesta retardada).

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Algunos de los términos usados en la presente memoria descriptiva se definen como sigue.

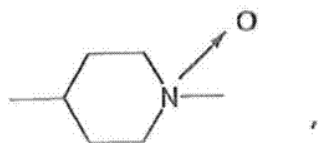
20 El "sustituyente necesario para la construcción del heteroarilo" significa un sustituyente necesario para construir el heteroarilo mediante adición, en la mayoría de los casos, mediante un catalizador ácido o básico, luz, calor y similares, o mediante una reacción de condensación que va acompañada por la eliminación de agua, alcohol, ácido, haluro de hidrógeno y similares.

25 Como sustituyente específico, se puede mencionar cualquiera de la combinación de bromoacetilo y tiamida para la construcción de tiazol, cualquiera de la combinación de hidrazida y ácido carboxílico para la construcción de 1,3,4-oxadiazol, cualquiera de la combinación de acetiloxima y éster de ácido carboxílico para la construcción de 1,2,4-oxadiazol, cualquiera de la combinación de oxima y ácido carboxílico para la construcción de isoxazol, cualquiera de la combinación de S-metiltiamida e hidrazida para la construcción de 1,2,4-triazol, y similares.

30 El sustituyente del "que tiene opcionalmente sustituyentes" significa halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono (trifluorometilo, etc.), alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono (metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo etc.), alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono (metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, etc.), arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono (fenilo, naftilo, etc.), hidroxilo, mercapto, carboxi, nitro, amino o alquilamino que tiene 1 a 8 átomos de carbono (metilamino, etilamino, dimetilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, diisopropilamino, etc.).

El número de los sustituyentes anteriormente mencionados no está limitado en particular.

40 El "opcionalmente N-oxidado" significa que, en el compuesto de fórmula (1), un "átomo de nitrógeno oxidable" se puede oxidar mediante un método conocido para las personas de experiencia habitual en la técnica de la síntesis orgánica. El "átomo de nitrógeno oxidable" no está limitado en particular, y, por ejemplo, se puede mencionar un átomo de nitrógeno en el grupo piperidilo de la fórmula (1):



45 un átomo de nitrógeno en el heteroarilo para Z, A y W en la fórmula (1), un átomo de nitrógeno contenido en el grupo para Y¹ en la fórmula (1), y un átomo de nitrógeno en el hetero anillo y amino cíclico contenidos en el grupo para Y² en la fórmula (1) y un átomo de nitrógeno en el grupo que contiene nitrógeno contenido en el grupo para Y² en la fórmula (1) que se van a definir a continuación, y similares.

50 La definición de cada símbolo, y similares, usado en la presente memoria descriptiva es la siguiente.

Para R¹ o R², el halógeno significa flúor, cloro, bromo y yodo.

55 Como sustituyentes de R¹ y R², se pueden mencionar preferiblemente cloro y flúor, que son iguales o diferentes.

n es un número entero de 1 a 5, preferiblemente un número entero de 1 a 4.

60 El arilo para A o W significa arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, o indanilo o tetrahidro-naftilo en el que el cicloalquilo y un anillo de benceno están condensados, y similares.

El heteroarilo significa un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, tales como furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y similares. El átomo de nitrógeno que puede estar contenido en el heterociclo aromático puede estar N-oxidado.

Además, el heteroarilo significa un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno, tal como indolilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, quinolilo y similares. El átomo de nitrógeno que puede estar contenido en el heterociclo aromático condensado con el anillo de benceno puede estar N-oxidado.

Como tiazolina para W, por ejemplo, se puede mencionar una tiazolina tal como 4-tiazolina y similares, y se prefiere especialmente 4-tiazolin-4-ilo.

La cadena alquileo que tiene 1 a 4 átomos de carbono para Y^1 significa metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno y similares, y cuando está sustituida con 1 o más alquilos, muestra una cadena alquileo ramificada (metilmetileno, dimetilmetileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,1-dimetiletileno, 2,2-dimetiletileno, etilmetileno, dietilmetileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-metiltrimetileno, 1,1-dimetiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 3-metiltrimetileno, 3,3-dimetiltrimetileno, 1-etiltrimetileno, 2-etiltrimetileno, 3-etiltrimetileno, etc.).

Como cadena alquileo para Y^1 , se prefieren metileno y etileno.

En $-Q-(CH_2)_m-$ y $-(CH_2)_m-Q-$ para Y^1 , Q significa $-NH-$, $-NR^3-$ (en la que R^3 es alquilo), átomo de oxígeno, átomo de azufre, SO o SO_2 .

Como alquilo para R^3 , se puede mencionar un alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en el que el alquilo significa lo mismo que el alquilo para R^1 y R^2 .

m es un número entero de 0 a 4, que es preferiblemente 0 ó 1.

El alquilamino para Y^2 significa alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dipropilamino, ciclopropilamino, ciclobutilamino y similares.

El arilamino significa arilamino que tiene 6 a 12 átomos de carbono, tal como fenilamino, difenilamino y similares.

El (arilalquil)amino significa (arilalquil)amino que tiene 7 a 11 átomos de carbono, tal como bencilamino, fenetilamino y similares. Abarca el (heteroarilalquil)amino que tiene 2 a 10 átomos de carbono, tal como (piridilmetil)amino, (imidazolilmetil)amino y similares.

El acilamino significa acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tal como alquilcarbonilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono (p.ej., acetilamino, trifluorometilcarbonilamino, propanoilamino, butiroilamino, isobutiroilcarbonilamino y similares), cicloalquilcarbonilamino que tiene 4 a 8 átomos de carbono (p.ej., ciclopropilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino y similares), alquencilcarbonilamino que tiene 3 a 8 átomos de carbono (p.ej., acrilóilo, crotonóilo y similares), alquilcarbonilamino que tiene 3 a 8 átomos de carbono (p.ej., propiloilo y similares), arilcarbonilamino que tiene 7 a 11 átomos de carbono (p.ej., benzoilamino y similares), heteroarilcarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., piridilcarbonilamino, piperidilcarbonilamino, imidazolilcarbonilamino, pirrolilcarbonilamino, pirazolilcarbonilamino, isoxazolilcarbonilamino, tienilcarbonilamino y similares), heteroarilalquilcarbonilamino (p.ej., imidazolilacetamino, piridilacetoamino, piridilpropionilamino etc.), aminoalquilcarbonilamino que tiene 2 a 7 átomos de carbono (p.ej., glicilamino, 2-aminopropanoilamino, 3-aminopropanoilamino, 4-aminobutanoilamino y similares) y grupos amino protegidos de los mismos, cicloalquilcarbonilamino que contiene nitrógeno que tiene 4 a 8 átomos de carbono (p.ej., piperidilcarbonilamino, piperazilcarbonilamino, pirrolidilcarbonilamino, morfolilcarbonilamino y similares) y grupos amino protegidos de los mismos.

El alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino y cicloalquilcarbonilamino que contiene nitrógeno anteriormente mencionados pueden tener 1 a 4 sustituyentes. Además, el aminoalquilcarbonilamino y los grupos amino protegidos del mismo pueden tener 1 ó 2 sustituyentes. Como sustituyentes, se pueden mencionar hidroxilo, grupo alquilo, grupo hidroxialquilo tal como hidroximetilo y similares, grupo arilo, grupo arilalquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono tal como bencilo y similares, grupo heteroarilalquilo tal como piridilmetilo y similares, así como, la cadena lateral de un aminoácido tal como ácido aspártico [el grupo carboxilo puede estar protegido mediante un éster y similares (p.ej., éster terc-butílico, etc.)], treonina [el hidroxilo puede estar protegido mediante un éter y similares (p.ej., éter bencílico, etc.)], tirosina [el hidroxilo puede estar protegido mediante un éter y similares (p.ej., éter terc-butílico, etc.)], lisina [el grupo amino puede estar protegido mediante un acilo y similares (p.ej., acetilo, etc.)], fenilalanina, triptófano, valina, norvalina y similares, y la cadena lateral de un aminoácido anormal tal como ciclohexilglicina, homofenilalanina, hidroxialanina, y similares. La expresión "cadena lateral de un aminoácido" usada

anteriormente significa una parte de un sustituyente poseída por el carbono α de un aminoácido (lo que incluye los L-aminoácidos, D-aminoácidos y los aminoácidos anormales).

5 Como grupo protector de amino para el "aminoalquilcarbonilamino y los grupos amino protegidos del mismo", el "cicloalquilcarbonilamino que contiene nitrógeno y los grupos amino protegidos del mismo" anteriormente mencionados, se pueden mencionar los grupos protectores de amino generales, que están exentos de cualquier limitación particular, y se prefiere en particular terc-butoxicarbonilo.

10 El acilaminoalquilo significa acilaminoalquilo que tiene 2 a 12 átomos de carbono, tal como los grupos acilamino anteriormente mencionados que tienen grupos metilo o etilo unidos a ellos. Los ejemplos de los mismos incluyen piridilcarbonilaminometilo, imidazolilcarbonilaminometilo y similares.

15 El alcoxicarbonilamino significa alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono, tal como metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, feniloxicarbonilamino, benciloxicarbonilamino y similares.

El carboximetilamino significa $\text{HOOCCH}_2\text{NH-}$, lo que incluye aquel en el que el grupo carboxilo está protegido mediante un éster (p.ej., éster etílico, etc.).

20 El alquilo para R^4 , R^5 o R^6 significa alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, que es similar al alquilo para R^1 o R^2 .

25 El sulfonilamino significa un grupo que tiene un enlace sulfonamida ($-\text{SO}_2\text{NH-}$), e incluye, por ejemplo, alquilsulfonilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metanosulfonilamino, etanosulfonilamino y similares, cicloalquilsulfonilamino que tiene 3 a 9 átomos de carbono tal como ciclopropilsulfonilamino, ciclohexilsulfonilamino y similares, arilsulfonilamino que tiene 6 a 10 átomos de carbono tal como fenilsulfonilamino y similares, heteroarilsulfonilamino tal como piridilsulfonilamino, imidazolilsulfonilamino, pirrolilsulfonilamino y similares, aminoalquilsulfonilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como aminometilsulfonilamino, 3-aminopropilsulfonilamino, 4-aminobutilsulfonilamino y similares, y los grupos amino protegidos de los mismos, cicloalquilsulfonilamino que contiene nitrógeno que tiene 3 a 7 átomos de carbono tal como piperidilsulfonilamino, piperazilsulfonilamino, pirrolidilsulfonilamino, morfollisulfonilamino y similares, y los grupos amino protegidos de los mismos.

30 Los alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino y cicloalquilsulfonilamino que contiene nitrógeno anteriormente mencionados pueden tener 1 a 4 sustituyentes. El aminoalquilsulfonilamino y los grupos amino protegidos del mismo pueden tener 1 ó 2 sustituyentes. Los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo alquilo, grupo arilo, una cadena lateral de aminoácidos tales como ácido aspártico, lisina, triptófano y similares, y cadenas laterales de aminoácidos anormales tales como ciclohexilglicina, homofenilalanina y similares.

35 El grupo amino protegido del "aminoalquilsulfonilamino y los grupos amino protegidos del mismo", y el "cicloalquilsulfonilamino que contiene nitrógeno y los grupos amino protegidos del mismo" significa que el grupo amino está protegido mediante un grupo protector de amino convencional (p.ej., terc-butoxicarbonilo, etc.) mediante un método conocido para las personas de experiencia habitual en la técnica de la síntesis orgánica.

40 El alquilo para R^7 o R^8 es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono y significa lo mismo que el alquilo para R^1 o R^2 . El arilo para R^7 o R^8 significa arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono tal como fenilo y similares, y abarca un heteroarilo tal como piridilo, imidazolilo y similares. El arilalquilo para R^7 o R^8 significa arilalquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono tal como bencilo y similares, y abarca heteroarilalquilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono tal como piridilmetilo, piridiletilo, imidazolilmetilo y similares.

45 El aminoalquilo es, por ejemplo, aminoalquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, tal como aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo y similares. El amino puede estar protegido por un grupo protector de amino convencional (p.ej., terc-butoxicarbonilo, etc.).

50 El arilaminoalquilo significa arilaminoalquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono, tal como fenilaminometilo y similares, y abarca heteroarilaminoalquilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono tal como piridilaminometilo y similares.

55 El arilalquilaminoalquilo significa (arilalquil)aminoalquilo que tiene 8 a 14 átomos de carbono, tal como bencilaminometilo y similares, y abarca (heteroarilalquil)aminoalquilo que tiene 3 a 11 átomos de carbono, tal como (piridilmetil)aminometilo y similares.

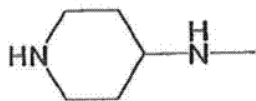
60 El alquilaminoalquilo significa alquilaminoalquilo que tiene 2 a 14 átomos de carbono, tal como metilaminometilo, dimetilaminometilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo y similares.

El alcoxiamidino significa alcoxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono, tal como metoxiamidino, fenoxiamidino y similares.

65 El aminoalquilamino significa un grupo representado por $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_t-\text{NH-}$ (en la que t es un número entero de 2 a 6) en el que la amina terminal puede estar protegida por un grupo protector de amino convencional (p.ej., terc-butoxi-

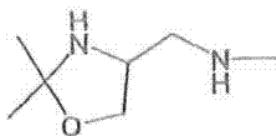
carbonilo, etc.), y en el que el resto alquilo puede tener, como sustituyente, por ejemplo, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono (p.ej., metilo, etilo, propilo, etc.), un grupo hidroxialquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono (p.ej., hidroximetilo, etc.), alcoxialquilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono (p.ej., metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, etc.) y similares.

5 Cuando el resto alquilo del aminoalquilamino tiene, como sustituyente, un grupo alquilo, el grupo alquilo puede formar un anillo junto con el grupo amino terminal. Por ejemplo, se puede mencionar



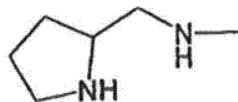
10 en la que el átomo de nitrógeno en el anillo de piperidina puede estar protegido por un grupo protector de amino (tal como terc-butoxicarbonilo y similares) y similares.

15 Cuando el resto alquilo del aminoalquilamino tiene, como sustituyente, un grupo alcoxialquilo, el grupo alcoxialquilo puede formar un anillo junto con el grupo amino terminal. Por ejemplo, se puede mencionar



20 en la que el átomo de nitrógeno en el anillo de oxazolidina puede estar protegido por un grupo protector de amino (tal como terc-butoxicarbonilo y similares) y similares.

Además, el grupo amino terminal se puede asociar al resto alquilo para formar un anillo. Por ejemplo, se puede mencionar



25 en la que el átomo de nitrógeno en el anillo de pirrolidina puede estar protegido por un grupo protector de amino (tal como terc-butoxicarbonilo y similares) y similares.

30 Los átomos de nitrógeno de los anillos anteriormente mencionados se pueden N-oxidar mediante un método conocido para las personas de experiencia habitual en la técnica de la síntesis orgánica.

35 Como anillo que abarca el aminoalquilamino, se pueden mencionar los heterociclos que tienen 3 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como pirrolidina, piperidina y similares, y pueden contener además 1 ó 2 átomos de oxígeno. Como heterociclo que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, se pueden mencionar oxazolidina y similares. El átomo de nitrógeno en el heterociclo puede estar N-oxidado y/o puede estar protegido con un grupo protector de amino tal como terc-butoxicarbonilo y similares.

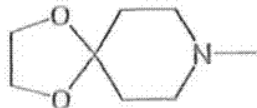
40 Como aminoalquilamino que tiene un anillo, por ejemplo, se puede mencionar pirrolidin-2-ilmetilamino, piperidin-4-ilamino, 2,2-dimetiloxazolidin-4-ilmetilamino y similares, y el átomo de nitrógeno en el anillo puede estar protegido con un grupo protector de amino tal como terc-butoxicarbonilo y similares.

45 El iminometilamino es un grupo representado por $\text{HN}=\text{CH}-\text{NH}-$, y el grupo puede tener sustituyente(s). Como sustituyente, por ejemplo, se puede mencionar hidroxilo, metoxilo, etoxilo y similares, y se da preferencia a $\text{HO}-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$.

50 El amino cíclico para Y^2 es un amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono, tal como pirrolizino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino y similares. Estos aminos cíclicos pueden tener sustituyentes iguales o diferentes tales como amino, acilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, acilo (p.ej., acetilo, trifluoroacetilo, propanoilo, butiroilo, isobutiroilo, cicloheptilcarbonilo, benzoilo, fenilacetilo, etc.), arilo (p.ej., fenilo, naftilo, etc.), arilalquilo (p.ej., bencilo, fenetilo, fenilpropilo, naftilmetilo, etc.) y similares, en los que, como acilamino, se puede mencionar el acilamino para Y^2 , y como alcoxi y alquilo, se pueden mencionar aquellos similares al alcoxi y alquilo para R^1 . El átomo de nitrógeno en el amino cíclico puede estar protegido con un grupo protector de amino convencional (p.ej., terc-butoxicarbonilo, etc.) y/o puede estar N-oxidado. El amino cíclico puede estar condensado con un anillo de benceno, y como amino cíclico condensado con un anillo de benceno, por ejemplo, se puede men-

cionar 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino y similares. El átomo de nitrógeno en el amino cíclico condensado con un anillo de benceno puede estar protegido con un grupo protector de amino convencional (p.ej., terc-butoxicarbonilo, etc.) y/o puede estar N-oxidado. Cuando un átomo de carbono en el amino cíclico tiene dos sustituyentes hidroxilo, los hidroxilo pueden estar entrecruzados con alquileo (p.ej., etileno, etc.) para formar un anillo spiro tal como

5



Este anillo spiro puede estar además N-oxidado.

10 El hidrazino, guanidino, amidino, aminometilnamino e imino para Y^2 pueden tener alquilo o fenilo en el átomo de nitrógeno sustituible. Como alquilo, se pueden mencionar aquellos similares al alquilo para R^1 , y cuando hay presentes varios alquilos, dos de ellos están unidos entre sí, y pueden formar un anillo de 5 ó 6 miembros junto con el hidrazino, guanidina o amidino al que están unidos.

15 En $-SR^{16}$ indicado por Y^2 , R^{16} significa alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, y el alquilo significa aquellos similares al alquilo para R^1 y R^2 .

En la fórmula (1), n es un número entero de 1 a 5, y se da preferencia a un número entero de 1 a 4.

20 Como compuestos preferibles de la fórmula (1), se puede mencionar un compuesto seleccionado de

N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinotiazol-4-il)feniloxi]butilamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinotiazol-4-il)fenil]tioacetamida,
 [4-(4-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 25 [4-(4-acetilaminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 4-[4-(2-aminotiazol-4-il)-3-metilfeniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinotiazol-4-il)-3-metilfeniloxi]butilamida,
 [4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(4-imidazolcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 30 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(pirrol-2-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(piridin-2-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(piridin-3-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 {4-[3-(L-prolilamino)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 [4-(2-aminopiridin-5-il)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 35 [4-(2-aminopiridin-4-il)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 {4-[3-(L-alanilamino)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(imidazol-4-il-metilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(2-piridilmetilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(imidazol-2-il-metilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 40 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[4-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(hidroxiiminometilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida, y
 [4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]acetamida,

45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Entre los compuestos preferibles de la fórmula (1), un compuesto preferible en particular es un compuesto seleccionado de

50 [4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]-{4-[3-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[4-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 {4-[3-(L-alanilamino)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(4-imidazolcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 55 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(imidazol-2-il-metilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(imidazol-4-il-metilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinotiazol-4-il)-3-metilfeniloxi]butilamida,
 [4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 60 N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]-{4-[4-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(imidazol-4-il)acetamida]fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(2-piridilmetilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,

N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[5-(2-guanidinotiazol-4-il)-4-metiltiazol-2-iltio]acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(piridin-3-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida, y
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(pirrol-2-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,

5 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

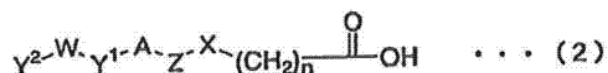
El compuesto de la fórmula (1) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar presentes en forma de un hidrato o un solvato, y estos hidratos y solvatos también están abarcados en la presente invención. Cuando el compuesto de la fórmula (1) tiene átomos asimétricos, hay presentes al menos dos tipos de isómeros ópticos. Estos isómeros ópticos y los racematos de los mismos están abarcados en la presente invención.

El compuesto de la presente invención, que está representado por la fórmula (1), se puede sintetizar mediante los siguientes métodos (1)-(12) y un método análogo a los mismos.

15 Estos métodos se pueden usar en combinación.

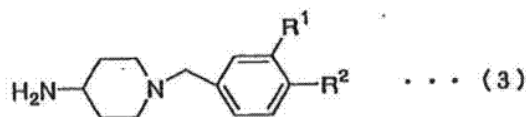
Método (1)

Un compuesto de la fórmula (2):



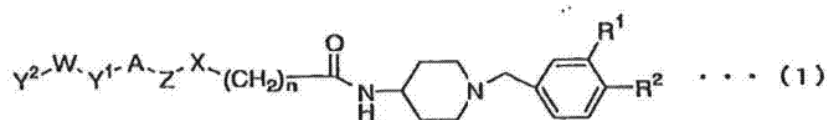
en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (3):

25



en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) en un disolvente adecuado que no inhibe la reacción, tal como tetrahidrofurano (abreviado más adelante en la presente memoria como THF), diclorometano, N,N-dimetilformamida (abreviada más adelante en la presente memoria como DMF) o un disolvente opcionalmente mezclado de éstos, etc., en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, diisopropilamina y similares, mediante el uso de un agente de condensación (p.ej., dicitclohexilcarbodiimida (abreviada más adelante en la presente memoria como DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (abreviada más adelante en la presente memoria como EDC) o un hidrocloruro del mismo, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (abreviada más adelante en la presente memoria como EEDQ), carbodiimidazol (abreviado más adelante en la presente memoria como CDI), cianuro de dietilfosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (abreviado más adelante en la presente memoria como PyBOP), difenilfosforilazida (abreviado más adelante en la presente memoria como DPPA), cloroformiato de isobutilo, cloruro de dietilacetilo, cloruro de trimetilacetilo y similares) solos o en combinación con un aditivo tal como N-hidroxisuccinimida (abreviada más adelante en la presente memoria como HONSU), hidroxibenzotriazol (abreviado más adelante en la presente memoria como HOBT), o 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (abreviada más adelante en la presente memoria como HOBT), 4-dimetilaminopiridina (abreviada más adelante en la presente memoria como DMAP) y similares, generalmente a una temperatura de -30 °C a 80 °C, preferiblemente -10 °C a 25 °C, durante 1-24 hr, para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):

45



en la que cada símbolo es como se definió anteriormente.

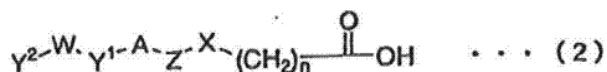
50 Además, mediante una reacción de la misma manera con el uso de un derivado reactivo de un compuesto de la fórmula (2) (cloruro de ácido, acilimidazol, etc.), se puede obtener un compuesto de la fórmula (1).

En general, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado que no inhibe la reacción (THF, diclorometano, cloroformo, benceno o un disolvente opcionalmente mezclado de éstos, etc.) en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina y similares, o piridina y similares, con refrigeración con hielo o a temperatura ambiente durante 1-24 hr.

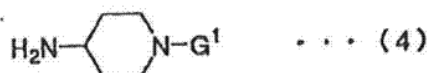
55

Método (2)

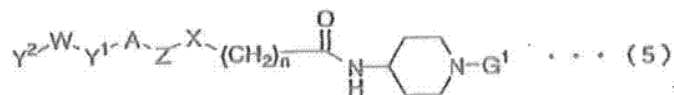
Un compuesto de la fórmula (2):



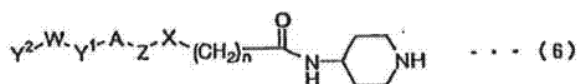
en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (4):



en la que G^1 es un grupo protector (p.ej., terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz)), o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) en un disolvente adecuado que no inhibe la reacción (THF, diclorometano, DMF o un disolvente opcionalmente mezclado de éstos, etc.), en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, diisopropilamina y similares, un agente de condensación (el mismo agente de condensación que se describió en el Método (1), con refrigeración con hielo o a temperatura ambiente durante 1-24 hr para proporcionar un compuesto de la fórmula (5):

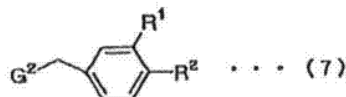


en la que cada símbolo es como se definió anteriormente. Cuando el grupo protector es un grupo Boc, por ejemplo, este compuesto se hace reaccionar en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, THF, 1,4-dioxano, acetato de etilo y similares, mediante el uso de cloruro de hidrógeno o un ácido tal como ácido trifluoroacético (abreviado más adelante en la presente memoria como TFA) y similares, en general a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 min a 24 hr para la desprotección, y cuando el grupo protector es Cbz, por ejemplo, se somete a una reducción catalítica con hidrógeno en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, acetato de etilo y similares, en presencia de un catalizador tal como paladio-carbono y similares, o se hace reaccionar mediante el uso de un ácido tal como ácido bromhídrico-ácido acético y similares, en general a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 min a 24 hr para la desprotección, para proporcionar un compuesto de la fórmula (6):

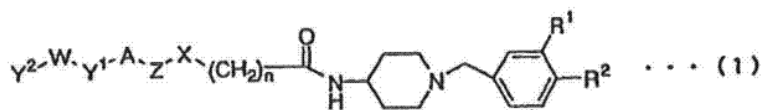


en la que cada símbolo es como se definió anteriormente.

Este compuesto se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (7):

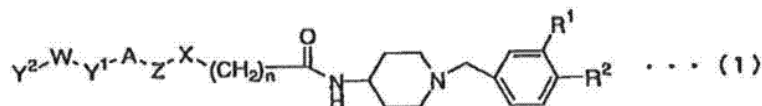


en la que G^2 es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y similares, y R^1 y R^2 son como se definieron anteriormente, en un disolvente adecuado que no inhibe la reacción (THF, diclorometano, DMF o un disolvente opcionalmente mezclado de éstos, etc.), en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, DMAP, carbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico y similares, con refrigeración con hielo o a temperatura ambiente durante 1 a 24 hr para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):

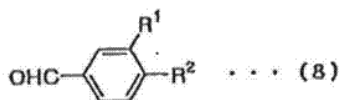


en la que cada símbolo es como se definió anteriormente.

5 Estos compuestos de la fórmula (1):



10 en la que cada símbolo es como se definió anteriormente se preparan mediante una reacción entre el compuesto de la fórmula (6) y un compuesto de benzaldehído de la fórmula (8):

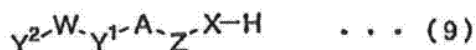


15 en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, en presencia de borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y similares, en un disolvente adecuado que no inhibe la reacción (metanol, etanol, diclorometano, THF, acetonitrilo, 1,4-dioxano, etc.) mediante el uso, cuando sea necesario, de un catalizador ácido tal como ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, complejo trifluoruro de boro-éter dietílico y similares, en general a 0 °C a 100 °C durante 10 min a 10 hr.

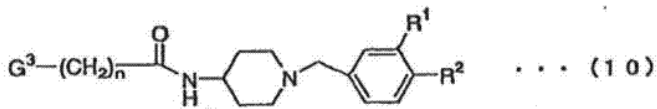
20 Método (3)

Un compuesto de la fórmula (1) en la que X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre se puede sintetizar también mediante el siguiente método.

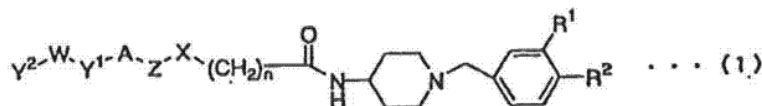
25 Un compuesto de la fórmula (9):



30 en la que X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (10):



35 en la que G³ es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y similares, y n, R¹ y R² son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) en un disolvente adecuado que no inhibe la reacción (diclorometano, cloroformo, dicloroetano, éter dietílico, agua o un disolvente opcionalmente mezclado de éstos, etc.), en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, DMAP, carbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico y similares, con refrigeración con hielo o a temperatura ambiente durante 1 a 24 hr para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):



en la que X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

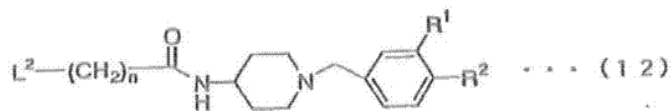
Método (4)

También se puede sintetizar un compuesto de la fórmula (1) en la que Z es heteroarilo y X es un enlace mediante el siguiente método.

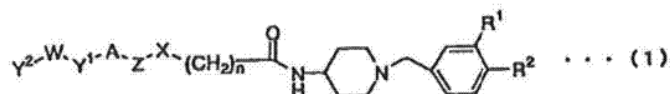
Es decir, un compuesto de la fórmula (11):



en la que L¹ es un sustituyente necesario para la construcción del heteroarilo, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.), se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (12):



en la que L² es un sustituyente necesario para la construcción del heteroarilo, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):



en la que Z es heteroarilo, X es un enlace, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

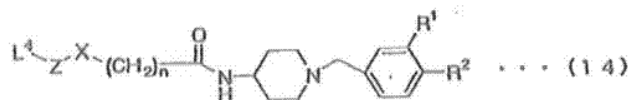
Método (5)

También se puede sintetizar un compuesto de la fórmula (1) en la que A es heteroarilo mediante el siguiente método.

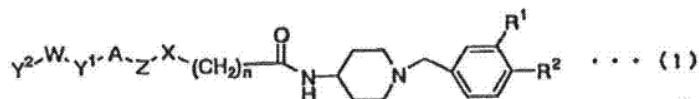
Es decir, un compuesto de la fórmula (13):



en la que L³ es un sustituyente necesario para la construcción del heteroarilo, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.), se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (14):



en la que L⁴ es un sustituyente necesario para la construcción del heteroarilo, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):



en la que A es heteroarilo y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

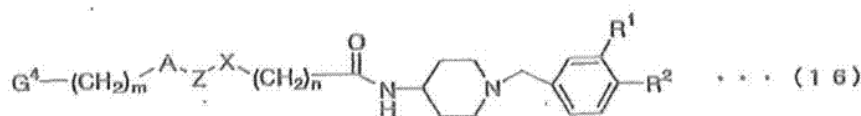
Método (6)

5 También se puede sintetizar un compuesto de la fórmula (1) en la que Y¹ es -Q-(CH₂)_m- [en la que Q es -NH-, -NR³- (en la que R³ es alquilo), un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y m es un número entero de 0 a 4] mediante el siguiente método.

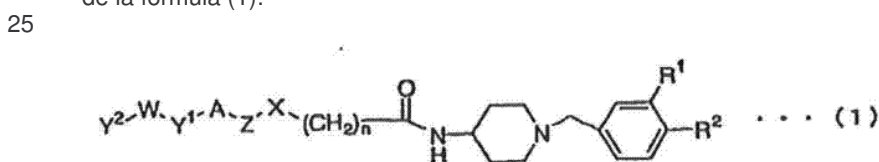
Es decir, un compuesto de la fórmula (15):



15 en la que L⁵ es -NH₂, -NHR³ (en la que R³ es alquilo), OH o SH, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (16):



20 en la que G⁴ es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi y similares, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (p.ej., hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) en un disolvente adecuado que no inhibe la reacción (diclorometano, cloroformo, dicloroetano, éter dietílico, agua o un disolvente opcionalmente mezclado de éstos, etc.) en presencia de una base (triethylamina, piridina, DMAP, carbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, etc.) con refrigeración con hielo o a temperatura ambiente durante 1 a 24 hr para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):



30 en la que Y¹ es -Q-(CH₂)_m- [en la que Q es -NH-, -NR³- (en la que R³ es alquilo), un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y m es un número entero de 0 a 4, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente].

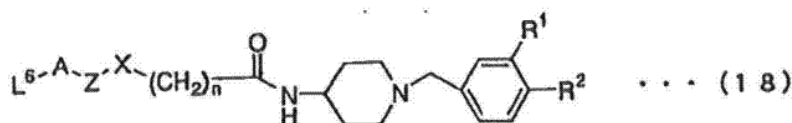
Método (7)

35 También se puede sintetizar un compuesto de la fórmula (1) en la que Y¹ es -(CH₂)_m-Q- [en la que Q es -NH-, -NR³- (en la que R³ es alquilo), un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y m es un número entero de 0 a 4] mediante el siguiente método.

Es decir, un compuesto de la fórmula (17):



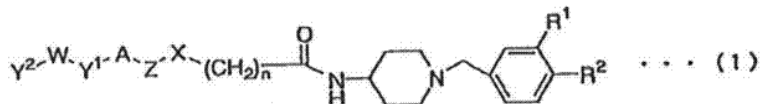
45 en la que G⁵ es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi y similares, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (18):



en la que L⁶ es -NH₂, -NHR³ (en la que R³ es alquilo), OH o SH, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) en un disol-

vente adecuado que no inhibe la reacción (diclorometano, cloroformo, dicloroetano, éter dietílico, agua o un disolvente opcionalmente mezclado de éstos, etc.) en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, DMAP, carbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico y similares, con refrigeración con hielo o a temperatura ambiente durante 1 a 24 hr para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):

5



en la que Y^1 es $-(CH_2)_m-Q-$ [en la que Q es $-NH-$, $-NR^3-$ (en la que R^3 es alquilo), un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, m es un número entero de 0 a 4, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente].

10

Método (8)

También se puede sintetizar un compuesto de la fórmula (1) en la que W es heteroarilo mediante el siguiente método.

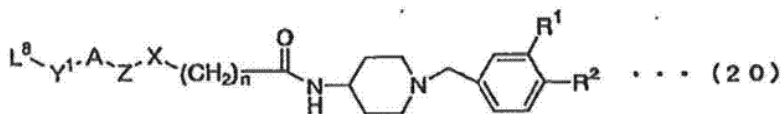
15

Es decir, un compuesto de la fórmula (19):



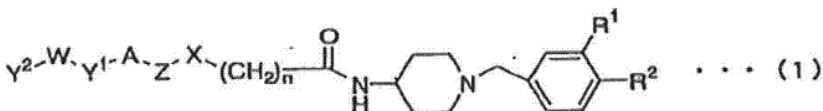
20

en la que L^7 es un sustituyente necesario para la construcción del heteroarilo, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (20):



25

en la que L^8 es un sustituyente necesario para la construcción del heteroarilo, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):



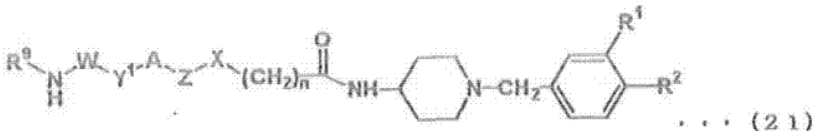
30

en la que W es heteroarilo, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Método (9)

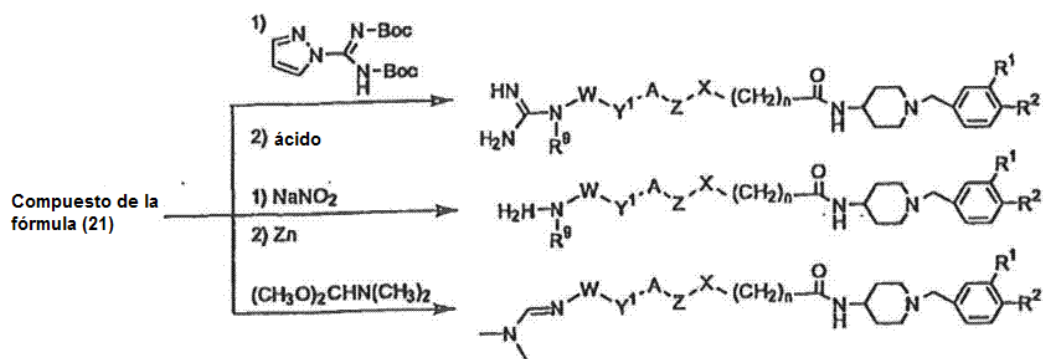
35

Se pueden sintetizar diversos compuestos de amina mediante los siguientes métodos con el uso de un compuesto de la fórmula (21):



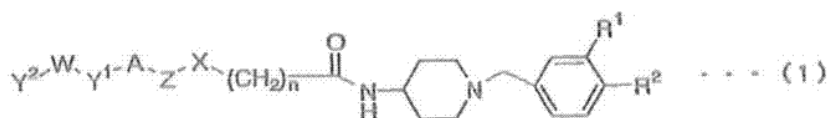
40

en la que R^9 es un átomo de hidrógeno, haloalquilo, alquilo o arilo y los símbolos son como se definieron anteriormente.



Síntesis de un compuesto de guanidino

- 5 Un compuesto de la fórmula (21) o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con un agente de guanidinación tal como S-metiltiourea, 1-(N,N'-di terc-butoxicarbonilamidino)pirazol y similares, en un disolvente adecuado que no inhibe la reacción (diclorometano, cloroformo, dicloroetano, éter dietílico, THF, DMF o un disolvente opcionalmente mezclado de éstos, etc.).
- 10 Cuando el grupo protector es un grupo Boc, por ejemplo, el compuesto se hace reaccionar en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, THF, 1,4-dioxano, acetato de etilo y similares, mediante el uso de un ácido tal como cloruro de hidrógeno o TFA y similares, en general a 0 °C a 150 °C durante 10 min a 24 hr para la desprotección para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):



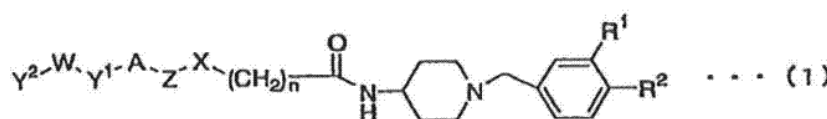
15

en la que Y² es guanidina y los otros sustituyentes son como se definieron anteriormente.

Síntesis de un compuesto de hidrazino

- 20 Un compuesto de la fórmula (21) o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con nitrito sódico en una disolución ácida de ácido clorhídrico, ácido acético y similares, en general a -30 °C a 100 °C durante 10 min a 24 hr para la nitrosación, y después se reduce con un reactivo metálico tal como zinc y similares, en una disolución ácida de ácido clorhídrico, ácido acético o similares a 0 °C a 100 °C para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):

25



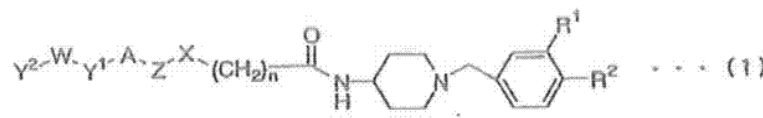
30

en la que Y² es hidrazino y los otros símbolos son como se definieron anteriormente. El compuesto de hidrazino se puede sintetizar también mediante una reacción de Rasching con el uso de cloramina, y similares.

Síntesis de un compuesto de aminometilnamino

- 35 Un compuesto de la fórmula (21) o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con N,N-dimetilformamida dietilacetal en un disolvente adecuado que no inhibe la reacción (metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, THF, DMF o un disolvente opcionalmente mezclado de éstos, etc.) en general a 0 °C a 100 °C durante 10 min a 24 hr para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):

40

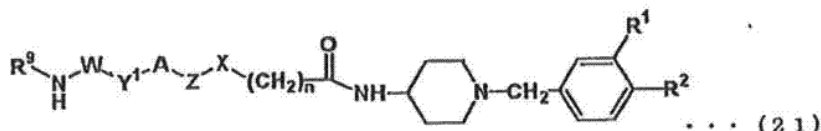


en la que Y² es aminometilnamino, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

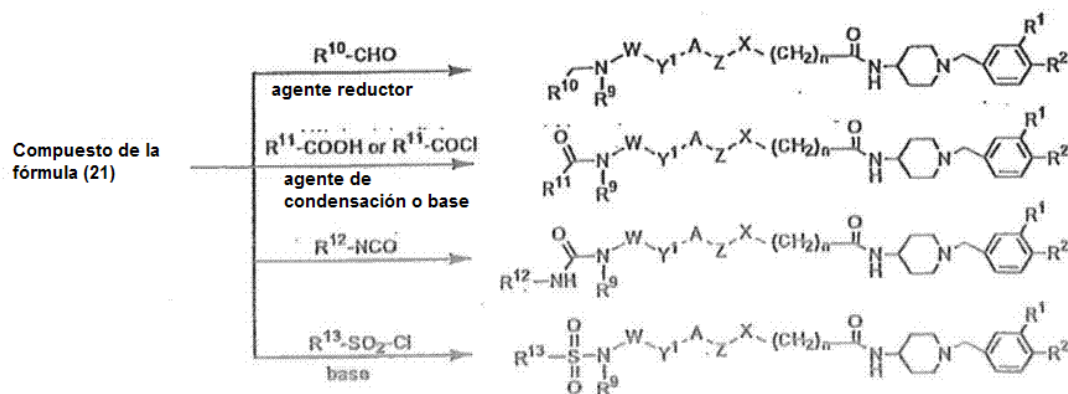
Además, mediante un tratamiento del compuesto de aminometilamino o una sal del mismo con una amina (o una sal de la misma (p.ej., hidrocloreuro, etc.)), se puede obtener un compuesto en el que Y² es iminometilamino. Esa amina puede ser una amina mono-sustituída, y cuando dicha amina mono-sustituída es, por ejemplo, hidroxiamina, se puede obtener un compuesto en el que Y² es hidroximinometilamino o una sal del mismo.

Método (10)

Se pueden sintetizar diversos derivados de amina mediante los siguientes métodos con el uso de un compuesto de la fórmula (21):

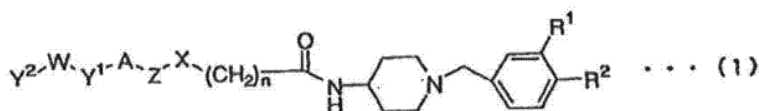


en la que R⁹ es un átomo de hidrógeno, haloalquilo, alquilo o arilo y los símbolos son como se definieron anteriormente.



Síntesis de un compuesto de alquilamino

Un compuesto de la fórmula (21) o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con un compuesto de aldehído tal como R¹⁰-CHO en la que R¹⁰ es alquilo, y similares, en presencia de borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y similares, en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, diclorometano, THF, acetonitrilo, 1,4-dioxano y similares, mediante el uso, cuando sea necesario, de un catalizador ácido tal como ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, complejo trifluoruro de boro-éter dietílico y similares, en general a 0 °C a 100 °C durante 10 min a 10 hr para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):



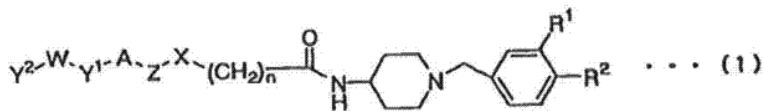
en la que Y² es alquilamino, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

De manera similar, un compuesto de la fórmula (21) o una sal del mismo en la que R⁹ es un átomo de hidrógeno se hace reaccionar con aminoalquilaldehído o aminoalquilcetona para proporcionar un compuesto en el que Y² es aminoalquilamino o una sal del mismo.

De manera similar, un compuesto de la fórmula (21) en la que R⁹ es un átomo de hidrógeno se hace reaccionar con un ácido glioxílico protegido para proporcionar un compuesto en el que Y² es carboximetilamino en el que el grupo carboxilo está protegido, y la desprotección de este compuesto puede producir un compuesto en el que Y² es carboximetilamino.

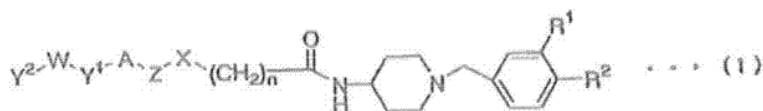
Síntesis de un compuesto de acilamino

Un compuesto de la fórmula (21) o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con un compuesto de ácido carboxílico tal como R^{11} -COOH (en la que R^{11} es alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aminoalquilo o una forma protegida del mismo, cicloalquilo que contiene nitrógeno o a forma protegida del mismo) y similares, opcionalmente mediante el uso de un agente de condensación usado en el Método (1), en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, THF, diclorometano, cloroformo, DMF y similares, en general a una temperatura de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):



en la que Y^2 es acilamino, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

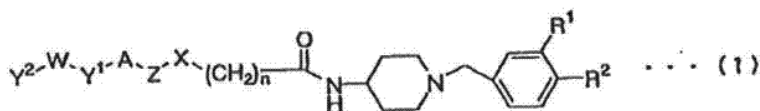
Cuando se usa un derivado reactivo (cloruro de ácido, acilimidazol, etc.) del compuesto de ácido carboxílico de R^{11} -COOH (en la que R^{11} es como se definió anteriormente), la reacción se puede llevar a cabo también en un disolvente adecuado que no inhibe la reacción (THF, diclorometano, cloroformo, benceno o un disolvente opcionalmente mezclado de éstos, etc.), en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina y similares, o piridina y similares, con refrigeración con hielo o a temperatura ambiente durante 1 a 24 hr para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):



en la que Y^2 es acilamino, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Síntesis de un compuesto de urea

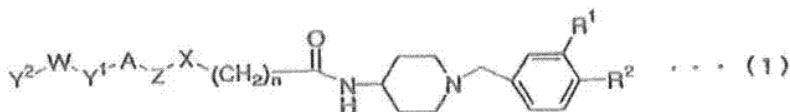
Un compuesto de la fórmula (21) o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con un compuesto de isocianato tal como R^{12} -NCO en la que R^{12} es alquilo, y similares, en un disolvente adecuado que no inhibe la reacción (THF, diclorometano, cloroformo, benceno, éter dietílico, piridina o un disolvente opcionalmente mezclado de éstos, etc.) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 a 24 hr para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):



en la que Y^2 es $-NR^4CONR^5R^6$, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Síntesis de un compuesto de sulfonilamino (sulfonamida)

Un compuesto de la fórmula (21) o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con un compuesto de cloruro de sulfonilo tal como R^{13} -SO₂Cl en el que R^{13} es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aminoalquilo o una forma protegida del mismo, cicloalquilo que contiene nitrógeno o una forma protegida del mismo, y similares, en un disolvente adecuado que no inhibe la reacción (THF, diclorometano, cloroformo, benceno, éter dietílico o un disolvente opcionalmente mezclado de éstos, etc.) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1-24 hr para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):

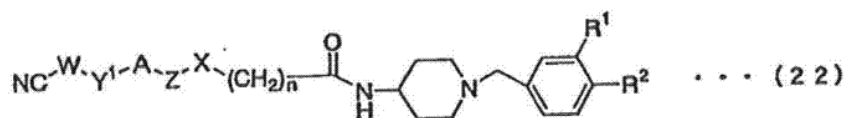


en la que Y^2 es sulfonilamino (sulfonamida), y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

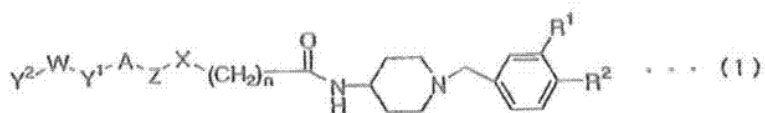
Método (11)

Síntesis de un compuesto de amidina

Mediante el uso de un compuesto de la fórmula (22):



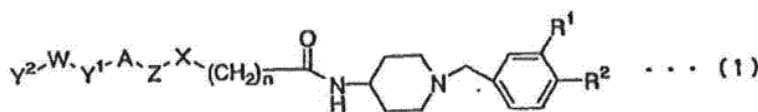
5 en la que los símbolos son como se definieron anteriormente, y añadiendo $\text{R}^{14}\text{-NH-R}^{15}$ en la que R^{14} y R^{15} son cada uno alquilo o fenilo a presión elevada o en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio y similares, o una base tal como un lantánido, hidruro sódico y similares, en un disolvente adecuado que no inhibe la reacción (sulfóxido de dimetilo, dioxano, dietilenglicol, éter dimetílico o un disolvente opcionalmente mezclado de éstos, etc.),
10 o añadiendo un alcohol inferior tal como etanol y similares, en presencia de un ácido tal como cloruro de hidrógeno y similares, al compuesto de la fórmula (22) o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.), y después llevando a cabo una reacción de sustitución con $\text{R}^{14}\text{-NH-R}^{15}$ (4ª edición, Courses in Experimental Chemistry 20, Organic Synthesis II, págs. 333-337), se puede obtener un compuesto de la fórmula (1):



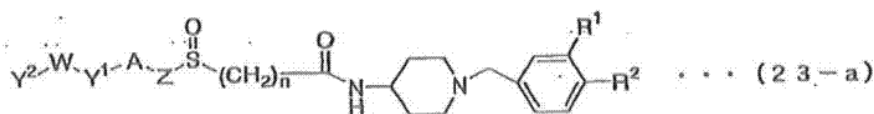
15 en la que Y^2 es amidina, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Método (12)

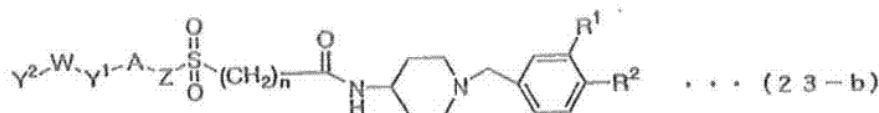
20 Un compuesto de la fórmula (1):



25 en la que X o Q en Y^1 es un átomo de azufre y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.), que se prepara mediante cualquiera de los métodos anteriormente mencionados, se hace reaccionar con ácido m-cloroperbenzoico en diclorometano con refrigeración con hielo, o se hace reaccionar con metaperiodato sódico en metanol a temperatura ambiente o a reflujo, o se hace reaccionar con peróxido de hidrógeno acuoso y similares, en ácido fórmico o ácido acético para
30 proporcionar un compuesto de la fórmula (23-a):



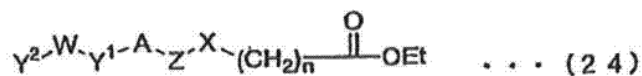
35 en la que Y^1 es $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Q-}$ en la que Q es SO, m es un número entero de 0 a 4, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o un compuesto de la fórmula (23-b):



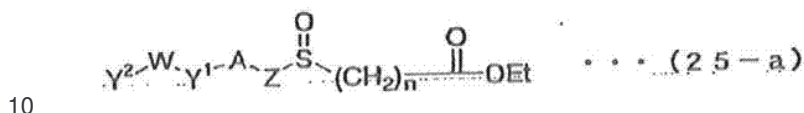
40 en la que Y^1 es $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Q-}$ en la que Q es SO_2 , m es un número entero de 0 a 4, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Los compuestos (23-a) y (23-b) obtenidos mediante el método anteriormente mencionado también se pueden sintetizar mediante los siguientes métodos.

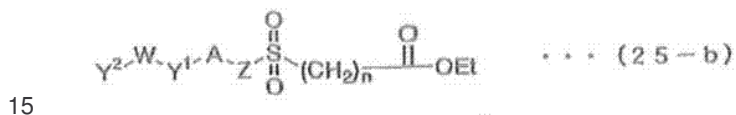
45 Un compuesto de la fórmula (24):



5 en la que X o Q es un átomo de azufre, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, etc.) se hace reaccionar con ácido m-cloroperbenzoico en diclorometano con refrigeración con hielo, o se hace reaccionar con metaperiodato sódico en metanol a temperatura ambiente o a reflujo, o se hace reaccionar con peróxido de hidrógeno acuoso y similares, en ácido fórmico o ácido acético para proporcionar un compuesto de la fórmula (25-a):

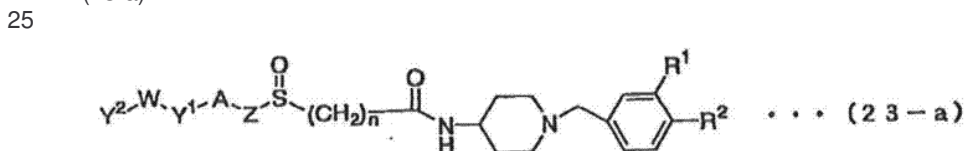


en la que Y¹ es -(CH₂)_m-Q- en la que Q es SO, m es un número entero de 0 a 4, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o un compuesto de la fórmula (25-b):

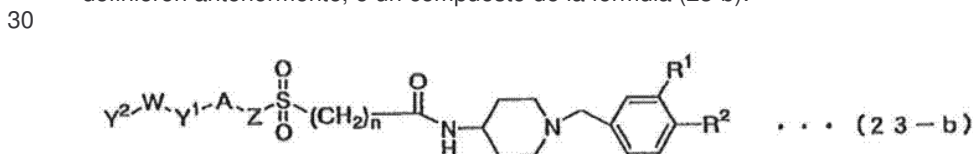


en la que Y¹ es -(CH₂)_m-Q- en la que Q es SO₂, m es un número entero de 0 a 4, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

20 Estos compuestos se hacen reaccionar cada uno con una disolución acuosa de hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico y similares, en una disolución mezclada de metanol, etanol, THF y similares, a temperatura ambiente o a reflujo durante 1 a 24 hr para proporcionar un compuesto de ácido carboxílico. Este se condensa con un compuesto de la fórmula (3), tal como se mostró en el Método (1), para proporcionar un compuesto de la fórmula (23-a):



en la que Y¹ es -(CH₂)_m-Q- en la que Q es SO, m es un número entero de 0 a 4, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o un compuesto de la fórmula (23-b):



en la que Y¹ es -(CH₂)_m-Q- en la que Q es SO₂, m es un número entero de 0 a 4, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

35 Como sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (1), se pueden mencionar las sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Se puede obtener una sal tratando un compuesto de la fórmula (1) con ácidos inorgánicos (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, etc.) o ácidos orgánicos (ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido ascórbico, etc.) según un método convencional. Además, los hidratos y solvatos (etanolato, etc.) de un compuesto de la fórmula (1) también están abarcados en la presente invención.

45 Un compuesto de la presente invención así obtenido se puede aislar o purificar mediante un método convencional tal como recristalización, cromatografía en columna y similares. Cuando el producto obtenido es un racemato, por ejemplo, se puede resolver hasta una forma ópticamente activa deseada mediante recristalización fraccionada a partir de las sales con un ácido ópticamente activo, o haciéndolo pasar a través de una columna rellena de un portador ópticamente activo. El diastereoisómero respectivo se puede separar por medio de tal cristalización fraccionada,

cromatografía en columna, y similares. También se puede obtener mediante el uso de un compuesto de partida ópticamente activo y similares. Además, se puede aislar un estereoisómero mediante recristalización, cromatografía en columna y similares.

5 Cuando se usa un compuesto de bencilpiperidina de la presente invención, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como agente farmacéutico, se puede administrar de manera oral o parenteral en forma de una composición farmacéutica o una preparación (comprimido, píldora, cápsula, gránulo, polvo, jarabe, emulsión, elixir, suspensión, solución, inyección, infusión, supositorio, etc.) obtenidas mezclando un compuesto de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable (excipiente, aglutinante, desintegrante, corrector, aroma, emulsionante, diluyente, agente auxiliar de disolución, etc.).

Se puede formular una composición farmacéutica en una preparación según un método convencional. En la presente memoria descriptiva, parenteral significa inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión y similares.

15 Una forma farmacéutica de administración sólida para administración oral se puede ejemplificar mediante las mencionadas anteriormente, tales como polvos, gránulos, comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares. En tal forma farmacéutica, el compuesto del ingrediente activo se puede mezclar con al menos un aditivo, tal como sacarosa, lactosa, carbohidrato de celulosa, manitol, multitol, dextrano, almidones, agar, arginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma de tragacanto, goma arábiga, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros o glicerol sintéticos o semisintéticos. Tal producto en tal forma farmacéutica puede contener un aditivo adicional (un diluyente inerte, lubricantes tales como estearato magnésico y similares, conservantes tales como parabenos, sorbinas y similares, antioxidantes tales como ácido ascórbico, α -tocoferol, cisteína y similares, desintegrantes, aglutinantes, espesantes, tampones, edulcorantes, aromas, perfumes, etc.).

25 Además, los comprimidos y las píldoras se pueden producir con un revestimiento entérico.

Como líquido para administración oral, se puede mencionar una emulsión, jarabe, elixir, suspensión, solución farmacéuticamente aceptables y similares, que pueden contener un diluyente inerte usado generalmente en la técnica, tal como agua.

35 Se puede preparar una preparación para inyección (suspensión acuosa y suspensión oleosa estériles para inyección, etc.) mediante el uso de un agente dispersante o agente humectante adecuado y un agente de suspensión según un método conocido en la técnica. La preparación estéril para inyección puede ser una solución o suspensión inyectable estéril mediante el uso de un diluyente o disolvente tal como agua y similares. Como vehículo o disolvente utilizable, se puede mencionar agua, disolución de Ringer, solución salina isotónica y similares. Además, se puede usar en general un aceite no volátil estéril como disolvente o disolvente de suspensión. Para este fin, se puede usar cualquier aceite y ácido graso no volátil, que se ejemplifica mediante un aceite graso o ácido graso natural, sintético o semisintético, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos naturales, sintéticos o semisintéticos.

40 El supositorio para administración rectal se puede producir mezclando el fármaco y agentes auxiliares no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao y polietilén glicoles, que son sólidos a temperatura normal y líquidos a la temperatura del recto, y se funden en el recto para liberar el fármaco, y similares.

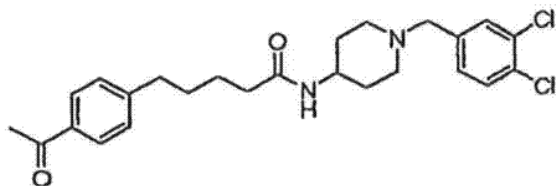
45 La dosis se determina teniendo en cuenta la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el momento de la administración, el método de administración, la velocidad de eliminación, la combinación de fármacos, la gravedad de los síntomas de los pacientes bajo tratamiento, y otros factores. El compuesto de la presente invención es de baja toxicidad, y se puede usar con seguridad. Aunque la dosis diaria varía dependiendo del estado y del peso corporal de los pacientes, el tipo de compuesto, la vía de administración y similares, es, por ejemplo, 0,01-1000 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente 0,05-500 mg/kg de peso corporal/día, para la administración oral en una a varias porciones al día. Para la administración parenteral, el compuesto se administra de manera subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrarrectal, preferiblemente a alrededor de 0,01-50 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente 0,01-20 mg/kg de peso corporal/día.

55 **Mejor Modo de Realizar la Invención**

La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos de Síntesis de los Materiales de Partida, los Ejemplos y los Ejemplos Experimentales, que no se deben considerar limitantes.

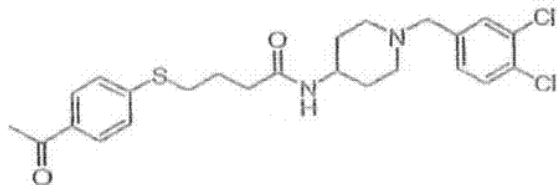
60 Los espectros de ^1H -RMN de los compuestos se midieron cada uno a 300 MHz. Se midieron los desplazamientos químicos de ^1H -RMN mediante el uso de tetrametilsilano (TMS) como patrón interno y se expresaron como el valor delta (δ) relativo en partes por millón (ppm). Para la constante de acoplamiento, se muestra la multiplicidad obvia mediante el uso de s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), s ancho (singlete ancho) y similares en hercios (Hz). La cromatografía en columna se llevó a cabo mediante el uso de gel de sílice fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd.

65

Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida5 **Síntesis de 5-(4-acetilfenil)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]valeramida**

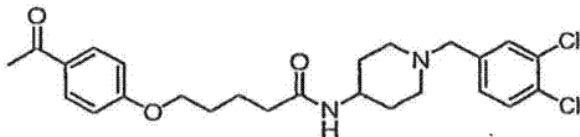
Se suspendió ácido 5-(4-acetilfenil)valérico (996 mg) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (1,50 g) en diclorometano (40 mL), y se añadió trietilamina (1,26 mL) e hidrocloreuro de EDC (953 mg) a la suspensión. La suspensión se agitó durante 12 hrs. La mezcla de reacción se lavó con agua y después salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo para cristalizarlo para proporcionar el compuesto del título (1,16 g) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,34-1,47 (2H, m), 1,64-1,69 (4H, m), 1,88-1,91 (2H, m), 2,06-2,17 (4H, m), 2,58 (3H, s), 2,66-2,79 (4H, m), 3,42 (2H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 5,24 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,13 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,37 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,42 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,88 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo de Síntesis 2 de Material de Partida20 **Síntesis de 4-(4-acetilfeniltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida**

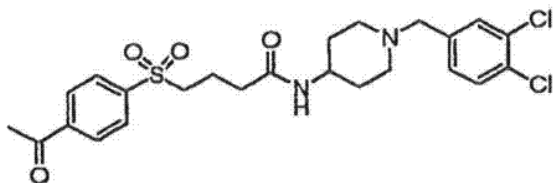
De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (1,55 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido 4-(4-acetilfeniltio)butírico (1,08 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (1,50 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,35-1,48 (2H, m), 1,88-1,92 (2H, m), 2,02-2,16 (4H, m), 2,32 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,57 (3H, s), 2,74-2,78 (2H, m), 3,06 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,42 (2H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 5,31 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,37 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,42 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,86 (2H, d, J=8,4 Hz)

30 **Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida**35 **Síntesis de 5-(4-acetilfeniloxi)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]valeramida**

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (1,02 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido 5-(4-acetilfeniloxi)valérico (1,07 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (1,50 g).

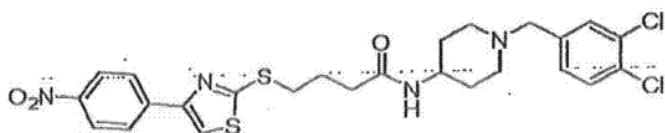
¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,36-1,49 (2H, m), 1,82-1,93 (6H, m), 2,07-2,16 (2H, m), 2,24 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,55 (3H, s), 2,74-2,79 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 4,04 (2H, t, J=6,0 Hz), 5,31 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,91 (2H, d, J=6,9 Hz), 7,13 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,37 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,43 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,92 (2H, d, J=6,9 Hz)

Ejemplo de Síntesis 4 de Material de Partida

5 Síntesis de 4-(4-acetilfenilsulfonil)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (1,61 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido 4-(4-acetilfenilsulfonil)butírico (1,22 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (1,50 g)

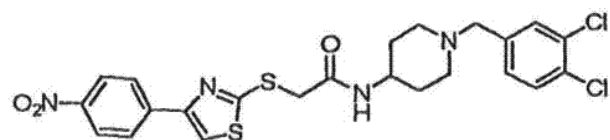
10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,38-1,49 (2H, m), 1,86-1,91 (2H, m), 2,02-2,14 (4H, m), 2,37 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 2,67 (3H, s), 2,77-2,79 (2H, m), 3,21 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 3,42 (2H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 5,45 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,14 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,38 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,42 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,01 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,13 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo de Síntesis 5 de Material de Partida

20 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(4-nitrofenil)tiazol-2-iltio]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (6,03 g) se obtuvo en forma de un sólido amarillo-verde a partir de ácido 4-[4-(4-nitrofenil)tiazol-2-iltio]butírico (6,00 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (6,14 g).

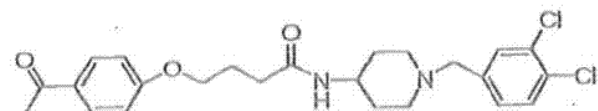
25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,36-1,49 (2H, m), 1,88-1,92 (2H, m), 2,05-2,23 (4H, m), 2,37 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,74-2,78 (2H, m), 3,73 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 3,42 (2H, s), 3,74-3,87 (1H, m), 5,36 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J=8,1, 2,1$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,42 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 7,56 (1H, s), 8,03 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,27 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Ejemplo de Síntesis 6 de Material de Partida

30 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-(4-nitrofenil)tiazol-2-iltio]acetamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (6,10 g) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir de ácido [4-(4-nitrofenil)tiazol-2-iltio]acético (5,48 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (6,14 g).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,33-1,42 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 3,35 (2H, s), 3,77-3,86 (1H, m), 3,94 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,08 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,33-7,36 (2H, m), 7,63 (1H, s), 8,02 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 8,30 (2H, d, $J=8,9$ Hz)

Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida

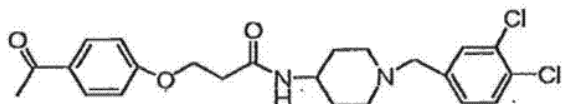
45

Síntesis de 4-(4-acetilfeniloxi)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

5 Se suspendió ácido 4-(4-acetilfeniloxi)butírico (10 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (15 g) en DMF (200 mL), y se añadió a la suspensión trietilamina (19 mL), hidrocloreuro de EDC (10,3 g) y HOBt (8,3 g). La suspensión se agitó durante 12 hr. La mezcla de reacción se lavó con agua y después salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo para cristalizarlo para proporcionar el compuesto del título (18 g) en forma de un sólido blanco. Punto de fusión: 147 °C.

Ejemplo de Síntesis 8 de Material de Partida

10



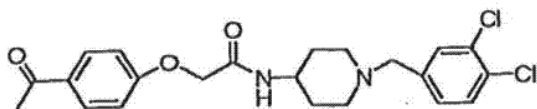
Síntesis de 3-(4-acetilfeniloxi)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]propionamida

15 Se suspendió ácido 3-(4-acetilfeniloxi)propiónico (1,0 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (1,6 g) en DMF (50 mL), y se añadió trietilamina (1,3 mL), hidrocloreuro de EDC (1,1 g) y HOBt (0,9 g) a la suspensión. La suspensión se agitó durante 12 hrs. La mezcla de reacción se lavó con agua y después salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo para cristalizarlo para proporcionar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido blanco.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,30-1,49 (2H, m), 1,63-1,81 (2H, m), 2,02 (2H, t, J=9,0 Hz), 2,51 (3H, s), 2,55 (2H, t, J=6,1 Hz), 2,64-2,80 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,49-3,66 (1H, m), 4,26 (2H, t, J=6,1 Hz), 7,01 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,29 (1H, dd, J=6,4, 1,7 Hz), 7,54 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,58 (1H, d, J=6,4 Hz), 7,91 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,93 (1H, s ancho)

Ejemplo de Síntesis 9 de Material de Partida

25



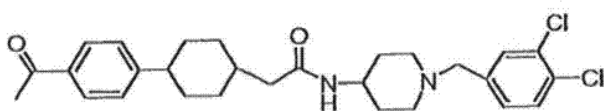
Síntesis de (4-acetilfeniloxi)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

30 Se suspendió ácido (4-acetilfeniloxi)acético (2,0 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (3,4 g) en DMF (50 mL), y se añadió trietilamina (2,9 mL), hidrocloreuro de EDC (2,4 g) y HOBt (1,9 g) a la suspensión. La suspensión se agitó durante 12 hrs. La mezcla de reacción se lavó con agua y después salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo para cristalizarlo para proporcionar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido blanco. Punto de fusión: 113 °C.

35

Ejemplo de Síntesis 10 de Material de Partida

40

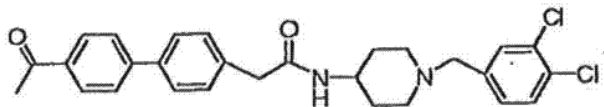


40

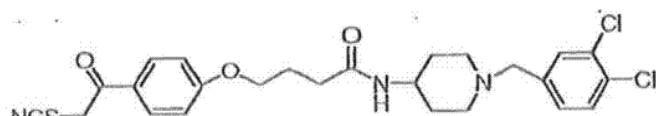
Síntesis de [4-(4-acetilfenil)ciclohexil]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

45 Se suspendió ácido [4-(4-acetilfenil)ciclohexil]acético (2,0 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (2,5 g) en DMF (50 mL), y se añadió trietilamina (2,1 mL), hidrocloreuro de EDC (1,6 g) y HOBt (1,3 g) a la suspensión. La suspensión se agitó durante 12 hrs. La mezcla de reacción se lavó con agua y después salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo para cristalizarlo para proporcionar el compuesto del título (2,2 g) en forma de un sólido blanco. Punto de fusión: 168 °C.

45

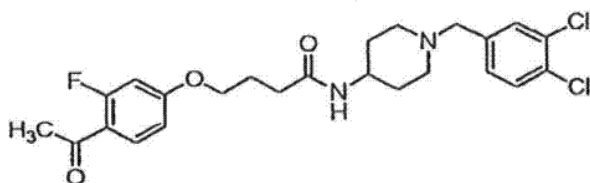
Ejemplo de Síntesis 11 de Material de Partida5 **Síntesis de [4-(4-acetilfenil)fenil]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida**

Se suspendió ácido [4-(4-acetilfenil)fenil]acético (2,0 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (2,5 g) en DMF (50 mL), y se añadió trietilamina (2,1 mL), hidrocloreuro de EDC (1,6 g) y HOBt (1,3 g) a la suspensión. La suspensión se agitó durante 12 hrs. La mezcla de reacción se lavó con agua y después salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo para cristalizarlo para proporcionar el compuesto del título (2,5 g) en forma de un sólido blanco. Punto de fusión: 184 °C.

Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida15 **Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-(4-(4-tiocianatoacetilfeniloxi)butilamida**

El producto (5,0 g) del Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida se disolvió en ácido acético (100 mL), y se añadió tribromuro de piridinio (4,2 g) a la disolución. La disolución se agitó a 60 °C durante 1 hr. La disolución de reacción se vertió en una disolución acuosa de hidróxido sódico de 2 mol/L (500 mL), y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (45 mL), y se añadió tiocianato sódico (580 mg) a la disolución. La mezcla se agitó durante 30 min, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (100 mL) al residuo, y la mezcla se lavó con agua y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 120 g, cloroformo:metanol=30:1-10:1) para proporcionar el compuesto del título (1,91 g) en forma de un sólido marrón amorfo.

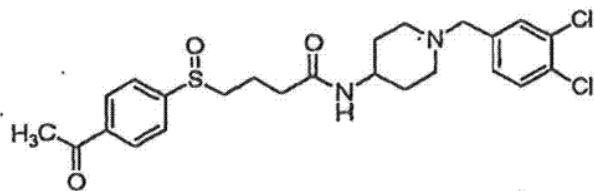
ESI-MS (m/z) 520

Ejemplo de Síntesis 13 de Material de Partida35 **Síntesis de 4-(4-(4-acetil-3-fluorofeniloxi)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida**

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (4,01 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido 4-(4-(4-acetil-3-fluorofeniloxi)butírico (2,88 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (4,00 g).

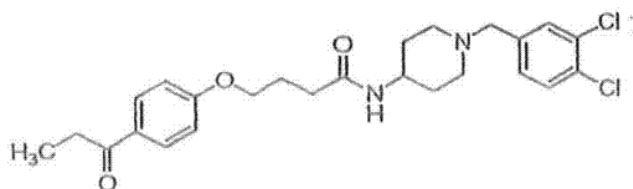
¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,36-1,48 (2H, m), 1,87-1,92 (2H, m), 2,08-2,18 (4H, m), 2,36 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,59 (3H, d, J=5,1 Hz), 2,74-2,79 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 4,06 (2H, t, J=6,0 Hz), 5,34 (1H, d ancho, J=7,5 Hz), 6,60 (1H, dd, J=13,2, 2,4 Hz), 6,73 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,37 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,42 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,87 (1H, t, J=8,8 Hz)

45

Ejemplo de Síntesis 14 de Material de Partida5 **Síntesis de 4-(4-acetilfenilsulfonil)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida**

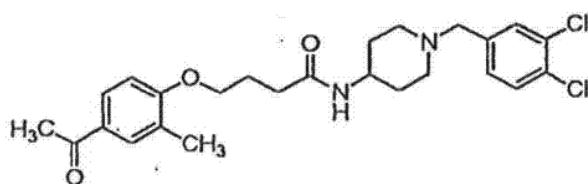
De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (1,68 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido 4-(4-acetilfenilsulfonil)butírico (1,15 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (1,50 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,43-1,49 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,01-2,17 (4H, m), 2,36 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,65 (3H, s), 2,75-2,80 (2H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 2,93-3,02 (1H, m), 3,43 (2H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 5,62 (1H, d ancho, $J=7,8$ Hz), 7,14 (1H, dd, $J=8,1$, 1,8 Hz), 7,38 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,43 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,71 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,10 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

15 **Ejemplo de Síntesis 15 de Material de Partida**20 **Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-(4-propionilfeniloxi)butilamida**

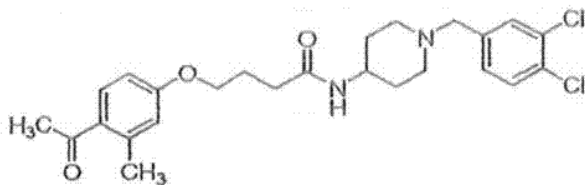
De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (2,14 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido 4-(4-propionilfeniloxi)butírico (1,28 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (1,80 g).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,21 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,42-1,47 (2H, m), 1,88-1,92 (2H, m), 2,10-2,19 (4H, m), 2,37 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,76-2,79 (2H, m), 2,95 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 3,44 (2H, s), 3,80-3,84 (1H, m), 4,07 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 5,36 (1H, d ancho, $J=8,1$ Hz), 6,92 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,15 (1H, d ancho, $J=7,2$ Hz), 7,38 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,43 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,94 (2H, d, $J=8,7$ Hz)

30 **Ejemplo de Síntesis 16 de Material de Partida**35 **Síntesis de 4-(4-acetil-2-metilfeniloxi)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida**

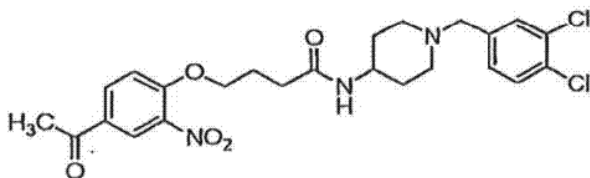
De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (4,17 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido 4-(4-acetil-2-metilfeniloxi)butírico (2,84 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (4,00 g).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,38-1,46 (2H, m), 1,87-1,91 (2H, m), 2,07-2,22 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,39 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,55 (3H, s), 2,73-2,77 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 4,08, (2H, t, $J=6,0$ Hz), 5,32 (1H, d ancho, $J=7,8$ Hz), 6,83 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J=8,1$, 1,8 Hz), 7,37 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,42 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,80-7,81 (2H, m)

Ejemplo de Síntesis 17 de Material de Partida5 **Síntesis de 4-(4-acetil-3-metilfeniloxi)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida**

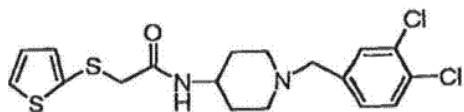
De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (4,31 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido 4-(4-acetil-3-metilfeniloxi)butírico (2,84 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (4,00 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,39-1,48 (2H, m), 1,88-1,91 (2H, m), 2,09-2,17 (4H, m), 2,36 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,54 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,74-2,78 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 4,05 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 5,35 (1H, d ancho, $J=8,1$ Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 7,14 (1H, dd, $J=8,1$, 1,8 Hz), 7,37 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,42 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,74 (1H, d, $J=9,6$ Hz)

15 **Ejemplo de Síntesis 18 de Material de Partida**20 **Síntesis de 4-(4-acetil-2-nitrofeniloxi)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida**

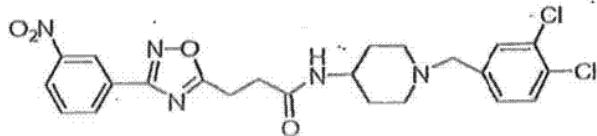
De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (4,04 g) se obtuvo en forma de cristales marrones a partir de ácido 4-(4-acetil-2-nitrofeniloxi)butírico (3,21 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (4,00 g).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,35-1,44 (2H, m), 1,80-1,85 (2H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,19 (2H, quint, $J=6,3$ Hz), 2,43 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 2,61 (3H, s), 2,68-2,72 (2H, m), 3,39 (2H, s), 3,76-3,81 (1H, m), 4,25 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 5,66 (1H, d ancho, $J=8,1$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J=8,4$, 2,1 Hz), 7,15 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,36 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,39 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 8,15 (1H, dd, $J=8,7$, 2,4 Hz), 8,43 (1H, d, $J=2,4$ Hz)

30 **Ejemplo de Síntesis 19 de Material de Partida**35 **Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-(2-tieniltio)acetamida**

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (1,1 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido (2-tieniltio)acético (1,5 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (3,0 g).

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,26-1,48 (2H, m), 1,60-1,77 (2H, m), 2,03 (2H, t, $J=11,7$ Hz), 2,69 (2H, d, $J=11,7$ Hz), 3,44 (2H, s), 3,46 (2H, s), 3,50-3,63 (1H, m), 6,98-7,08 (1H, m), 7,17 (1H, dd, $J=3,6$, -1,2 Hz), 7,28 (1H, dd, $J=8,1$, 1,8 Hz), 7,50-7,66 (3H, m), 7,82-7,98 (1H, m)

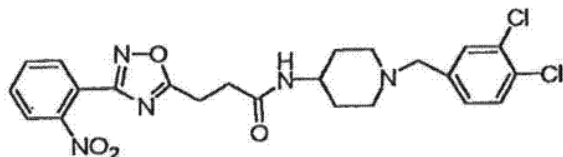
Ejemplo de Síntesis 20 de Material de Partida

5 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-3-[3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (2,2 g) se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido a partir de ácido [3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propiónico (2,0 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (2,5 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,28-1,51 (2H, m), 1,62-1,80 (2H, m), 2,01 (2H, t, $J=11,1$ Hz), 2,64-2,81 (4H, m), 3,22 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 3,43 (2H, s), 3,45-3,64 (1H, m), 7,27 (1H, dd, $J=8,4$, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,88 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,96-8,05 (1H, m), 8,39-8,50 (2H, m), 8,68 (1H, d, $J=1,8$ Hz)

15 **Ejemplo de Síntesis 21 de Material de Partida**

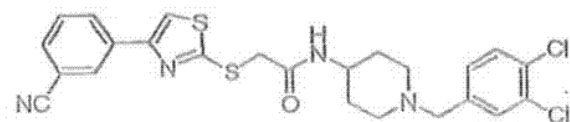


20 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-3-[3-(2-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (1,2 g) se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido a partir de ácido [3-(2-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propiónico (0,9 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (1,1 g).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,26-1,50 (2H, m), 1,65-1,80 (2H, m), 2,00 (2H, t, $J=11,2$ Hz), 2,68-2,80 (4H, m), 3,19 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 3,44 (2H, s), 3,45-3,62 (1H, m), 7,28 (1H, dd, $J=8,2$, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,80-8,00 (3H, m), 8,06-8,16 (1H, m), 8,32 (1H, s)

30 **Ejemplo de Síntesis 22 de Material de Partida**

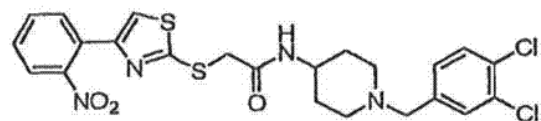


Síntesis de [4-(3-cianofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (6,1 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido [4-(3-cianofenil)tiazol-2-iltio]acético (5,0 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (6,6 g).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,30-1,44 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,02-2,15 (2H, m), 2,56-2,68 (2H, m), 3,32 (2H, s), 3,74-3,86 (1H, m), 3,91 (2H, s), 7,01-7,10 (2H, m), 7,31-7,36 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,55 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,62-7,67 (1H, m), 8,05-8,10 (1H, m), 8,15 (1H, s)

45 **Ejemplo de Síntesis 23 de Material de Partida**

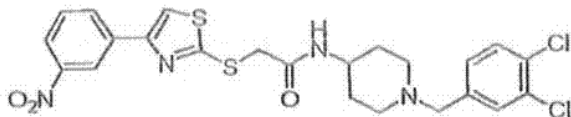


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(2-nitrofenil)tiazol-2-iltio]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (12,2 g) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir de ácido [4-(2-nitrofenil)tiazol-2-iltio]acético (7,1 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (7,9 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,35-1,49 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,02-2,19 (2H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 3,39 (2H, s), 3,69-3,83 (3H, m), 6,80-6,86 (1H, m), 7,03-7,11 (1H, m), 7,24-7,43 (3H, m), 7,49-7,70 (3H, m), 7,73-7,77 (1H, m)

10 Ejemplo de Síntesis 24 de Material de Partida

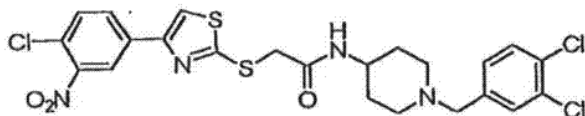


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(3-nitrofenil)tiazol-2-iltio]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (7,3 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido [4-(3-nitrofenil)tiazol-2-iltio]acético (5,0 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (5,6 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,35-1,44 (2H, m), 1,70-1,92 (2H, m), 2,08-2,20 (2H, m), 2,60-2,71 (2H, m), 3,36 (2H, s), 3,77-3,99 (1H, m), 3,93 (2H, s), 7,00-7,10 (2H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,59-7,66 (1H, m), 8,16-8,24 (2H, m), 8,68 (1H, s)

25 Ejemplo de Síntesis 25 de Material de Partida

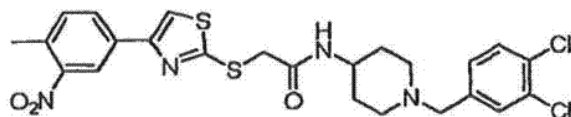


Síntesis de [4-(4-cloro-3-nitrofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

Se disolvió 4-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-mercaptotiazol (0,5 g) en dimetilformamida (20 mL), y se añadió carbonato potásico (0,7 g) a la disolución. Después, se añadió N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]cloroacetamida (0,6 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=100:1) para proporcionar el compuesto del título (0,7 g) en forma de un sólido amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,33-1,45 (2H, m), 1,65-1,71 (2H, m), 1,97-2,07 (2H, m), 2,64-2,73 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,50-3,61 (1H, m), 4,02 (2H, s), 7,24-7,30 (1H, m), 7,51-7,60 (2H, m), 7,85 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 8,21-8,27 (2H, m), 8,31 (1H, s), 8,56-8,58 (1H, m)

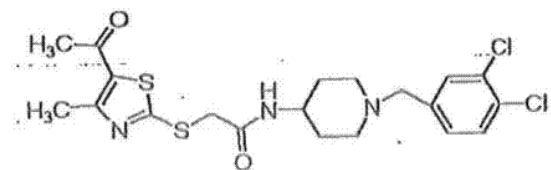
40 Ejemplo de Síntesis 26 de Material de Partida



Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(4-metil-3-nitrofenil)tiazol-2-iltio]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 25 de Material de Partida, el compuesto del título (7,0 g) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir de 4-(4-metil-3-nitrofenil)-2-mercaptotiazol (5,0 g) y N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]cloroacetamida (6,6 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,32-1,48 (2H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,47-2,52 (3H, m), 2,62-2,72 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,48-3,61 (1H, m), 4,00 (2H, s), 7,25-7,30 (1H, m), 7,50-7,61 (3H, m), 8,14-8,27 (3H, m), 8,46-8,48 (1H, m)

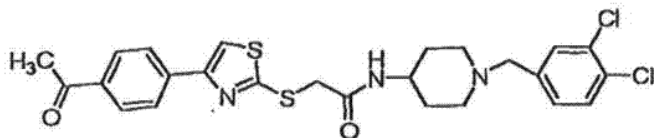
Ejemplo de Síntesis 27 de Material de Partida

5 Síntesis de (5-acetil-4-metiltiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (3,93 g) se obtuvo en forma de cristales de color marrón claro a partir de ácido (5-acetil-4-metiltiazol-2-iltio)acético (4,43 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (6,38 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,36-1,46 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,08-2,16 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,66-2,72 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,40 (2H, s), 3,72-3,80 (1H, m), 3,82 (2H, s), 7,12 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,20 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=1,8$ Hz)

15 **Ejemplo de Síntesis 28 de Material de Partida**

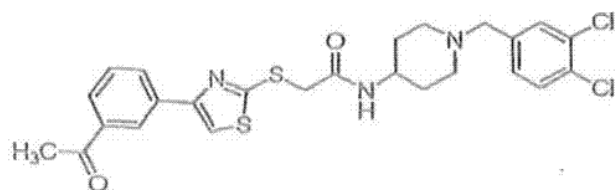


20 Síntesis de [4-(4-acetilfenil)thiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (1,23 g) se obtuvo en forma de cristales blancos a partir de ácido [4-(4-acetilfenil)thiazol-2-iltio]acético (1,22 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (1,38 g).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,31-1,43 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 2,64 (3H, s), 3,29 (2H, s), 3,78-3,84 (1H, m), 3,92 (2H, s), 7,04 (1H, dd, $J=8,4, 1,8$ Hz), 7,17 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,31 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,33 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,95 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,03 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

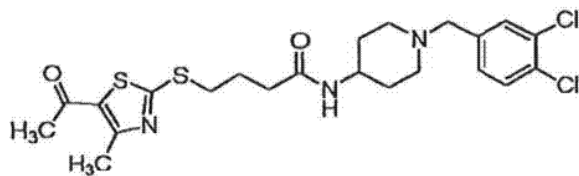
30 **Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida**



35 Síntesis de [4-(3-acetilfenil)thiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (2,57 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido [4-(3-acetilfenil)thiazol-2-iltio]acético (2,60 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (2,94 g).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,32-1,43 (2H, m), 1,80-1,85 (2H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,67 (3H, s), 3,28 (2H, s), 3,77-3,84 (1H, m), 3,92 (2H, s), 7,04 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,19 (1H, d ancho, $J=8,1$ Hz), 7,31 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,33 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,56 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,95 (1H, dt, $J=7,8, 1,5$ Hz), 8,08 (1H, dt, $J=7,8, 1,5$ Hz), 8,44 (1H, t, $J=1,5$ Hz)

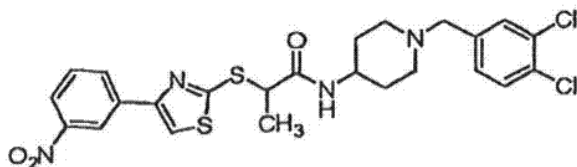
Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida

5 Síntesis de 4-(5-acetil-4-metiltiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (12,6 g) se obtuvo en forma de cristales blancos a partir de ácido 4-(5-acetil-4-metiltiazol-2-iltio)butírico (9,00 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (11,5 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,39-1,50 (2H, m), 1,89-1,93 (2H, m), 2,08-2,18 (4H, m), 2,33 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,48 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,75-2,79 (2H, m), 3,29 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 3,42 (2H, s), 3,78-3,83 (1H, m), 5,40 (1H, d ancho, $J=8,1$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,42 (1H, d, $J=1,8$ Hz)

15 **Ejemplo de Síntesis 31 de Material de Partida**

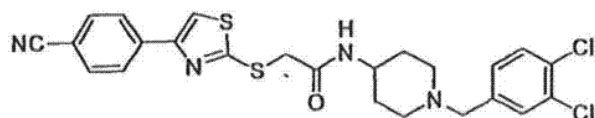


20 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-2-[4-(3-nitrofenil)thiazol-2-iltio]propionamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (0,64 g) se obtuvo en forma de cristales blancos a partir de ácido 2-[4-(3-nitrofenil)thiazol-2-iltio]propiónico (1,73 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (1,85 g).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,28-1,40 (2H, m), 1,64 (3H, d, $J=7,3$ Hz), 1,78-1,89 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,54-2,58 (2H, m), 3,30 (2H, s), 3,75-3,83 (1H, m), 4,42 (1H, q, $J=7,3$ Hz), 7,03-7,06 (2H, m), 7,32-7,34 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,64 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 8,17-8,24 (2H, m), 8,70 (1H, t, $J=2,0$ Hz)

30 **Ejemplo de Síntesis 32 de Material de Partida**

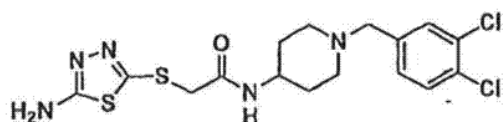


Síntesis de [4-(4-cianofenil)thiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida, el compuesto del título (17,4 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido [4-(4-cianofenil)thiazol-2-iltio]acético (10 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (13,2 g).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,44-1,60 (2H, m), 1,84-1,92 (2H, m), 2,18-2,30 (2H, m), 2,75-2,86 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 3,93 (2H, s), 7,06-7,13 (2H, m), 7,28-7,38 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,65-7,72 (2H, m), 7,90-7,97 (2H, m)

Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida



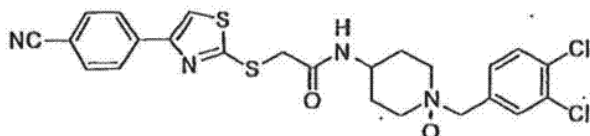
45

Síntesis de (2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 25 de Material de Partida, el compuesto del título (3,71 g) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir de 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol (1,40 g) y N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]cloroacetamida (3,36 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,31-1,48 (2H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 1,98-2,10 (2H, m), 2,64-2,76 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,45-3,60 (1H, m), 3,72 (2H, s), 7,22-7,31 (3H, m), 7,53-7,59 (2H, m), 8,06 (1H, d, $J=7,5$ Hz)

Ejemplo de Síntesis 34 de Material de Partida

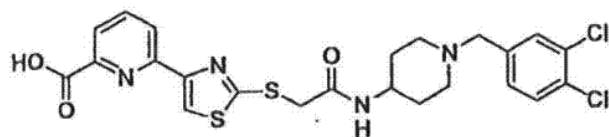


Síntesis de [4-(4-cianofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 25 de Material de Partida, el compuesto del título (3,3 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de 4-(4-cianofenil)-2-mercaptotiazol (2,0 g) y N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]cloroacetamida (3,2 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,55-1,68 (2H, m), 2,05-2,21 (2H, m), 2,70-2,85 (2H, m), 3,22-3,40 (2H, m), 3,57-3,80 (1H, m), 4,03 (2H, s), 4,26 (2H, s), 7,51-7,59 (1H, m), 7,61-7,66 (1H, m), 7,86-7,96 (3H, m), 8,11-8,19 (1H, m), 8,30 (1H, s), 8,42-8,50 (1H, m)

Ejemplo de Síntesis 35 de Material de Partida

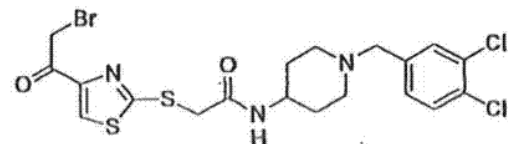


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(6-carboxipiridin-2-il)tiazol-2-iltio]acetamida

Se suspendió N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(6-metoxicarbonilpiridin-2-il)tiazol-2-iltio]acetamida (330 mg) en un disolvente mezclado de metanol (5 mL), tetrahidrofurano (5 mL) y una disolución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/L (1,2 mL), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo 1 mol/L de ácido clorhídrico, y se añadió salmuera saturada. La mezcla se extrajo con cloroformo, y el extracto se secó. Después, se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto del título (314 mg) en forma de un polvo ligeramente amarillo.

ESI-MS (m/z): 537

Ejemplo de Síntesis 36 de Material de Partida



Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-bromoacetiltiazol-2-iltio]acetamida

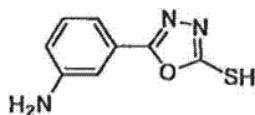
Se suspendió hidrocloreto de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-carboxitiazol-2-iltio]acetamida (4,97 g) en 1,4-dioxano (50 mL), y se añadió N-metilmorfolina (2,42 mL) y cloroformiato de isobutilo (1,44 mL) a la suspensión con refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y se añadió una disolución (20 mL) de diazometano en éter al filtrado con refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se añadió una disolución de ácido bromhídrico del 48% (5 mL) a la mezcla de reacción con refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (4,36 g) en forma de un sólido ligeramente amarillo.

ESI-MS (m/z): 536

5

Ejemplo de Síntesis 37 de Material de Partida



10 Síntesis de 5-(3-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol

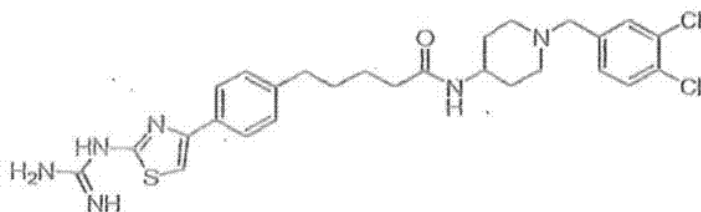
Se disolvió 3-aminobenzhidrazida (5,76 g) en etanol (40 mL), y se añadió trietilamina (4,8 mL) y disulfuro de carbono (2,1 mL) a la disolución. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 hrs. El disolvente se evaporó, y se añadió agua. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (5,06 g) en forma de un polvo amarillo pálido.

15

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 3,2-3,5 (3H, m), 6,81-6,85 (1H, m), 7,03-7,06 (1H, m), 7,13-7,14 (1H, m), 7,22-7,28 (1H, m)

Ejemplo 1 (no según la invención)

20



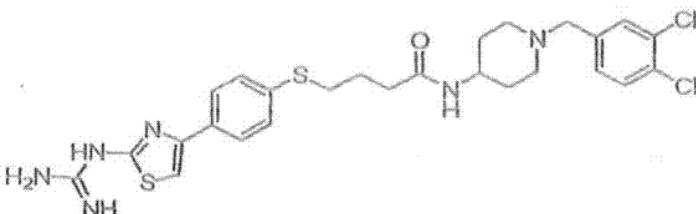
Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-5-[4-(2-guanidinothiazol-4-il)fenil]valeramida

25 El producto (500 mg) del Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida se disolvió en ácido acético (10 mL), y se añadió tribromuro de piridinio (424 mg) a la disolución. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hr. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa de hidróxido sódico de 2 mol/L (200 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (70 mL), y se añadió guaniltiurea (141 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 hrs. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/L (100 mL). La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió cloroformo y acetato de etilo al residuo obtenido, y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (45 mg) en forma de un sólido marrón.

35

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,31-1,42 (2H, m), 1,51-1,53 (4H, m), 1,67-1,70 (2H, m), 2,03-2,09 (4H, m), 2,55-2,57 (2H, m), 2,70-2,73 (2H, m), 3,39-3,45 (3H, m), 6,80-7,03 (2H, m), 7,09 (1H, s), 7,18 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,29 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,58 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,69-7,71 (1H, m), 7,72 (2H, d, J=8,1 Hz)

40 Ejemplo 2



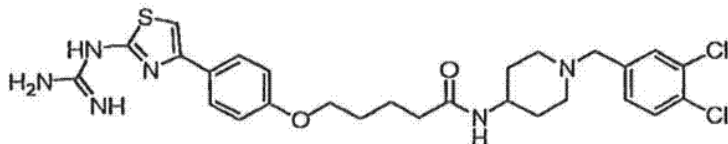
Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinothiazol-4-il)fenil]tio]butilamida

45

De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (16 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (610 mg) del Ejemplo de Síntesis 2 de Material de Partida.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,35-1,41 (2H, m), 1,67-1,71 (2H, m), 1,78 (2H, quint, J=7,3 Hz), 1,98-2,05 (2H, m), 2,20 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,69-2,73 (2H, m), 2,95 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,44 (2H, s), 3,49-3,55 (1H, m), 6,89-6,93 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,57 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,76 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,76-7,77 (1H, m)

Ejemplo 3

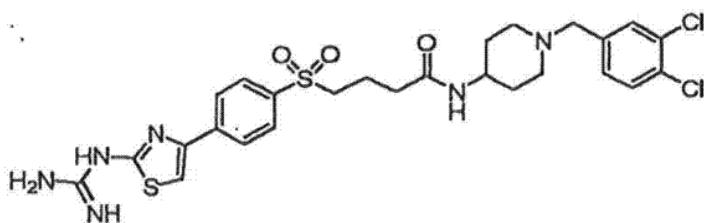


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-5-[4-(2-guanidinothiazol-4-il)feniloxi]valeramida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (4 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (440 mg) del Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,31-1,40 (2H, m), 1,54-1,80 (6H, m), 1,93-2,13 (4H, m), 2,65-2,78 (2H, m), 3,39-3,51 (3H, m), 3,96-3,99 (2H, m), 6,92 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,00 (1H, s), 7,28-7,31 (1H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,74 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,89-7,93 (1H, m)

Ejemplo 4 (no según la invención)

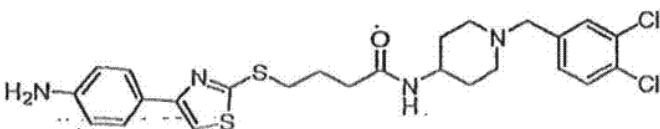


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinothiazol-4-il)fenilsulfonil]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (59 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (620 mg) del Ejemplo de Síntesis 4 de Material de Partida.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,28-1,38 (2H, m), 1,64-1,78 (4H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,15 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,54-2,71 (2H, m), 3,27-3,31 (2H, m), 3,40-3,48 (3H, m), 6,80-7,10 (3H, s ancho), 7,28 (1H, dd, J=8,3, 1,5 Hz), 7,48 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,57 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,75 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,10 (2H, d, J=8,4 Hz)

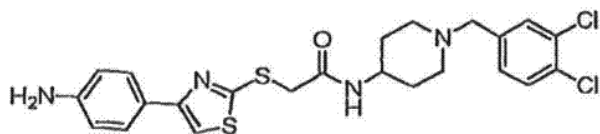
Ejemplo 5



Síntesis de hidrocloreuro de 4-[4-(4-aminofenil)thiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

El producto (5,75 g) del Ejemplo de Síntesis 5 de Material de Partida se disolvió en etanol (200 mL), y se añadió cloruro estañoso anhidro (9,67 g) a la disolución. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/L (100 mL) y cloroformo (200 mL). La mezcla se agitó durante 10 min y se filtró a través de Celite. La capa de cloroformo del filtrado se lavó con salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (1,49 g) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,63-1,69 (2H, m), 1,88-1,99 (4H, m), 2,24 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,95-3,01 (2H, m), 3,21-3,26 (4H, m), 3,72-3,78 (1H, m), 4,24-4,26 (2H, s ancho), 5,31-5,46 (2H, s ancho), 6,59 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,53-7,60 (4H, m), 7,75 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,89 (1H, s ancho), 8,05 (1H, d, J=6,0 Hz), 10,23 (1H, s ancho)

Ejemplo 6

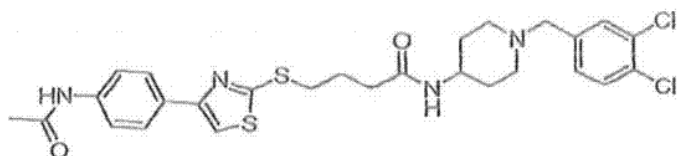
5

Síntesis de [4-(4-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título (993 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir del producto (5,86 g) del Ejemplo de Síntesis 6 de Material de Partida.

10

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,35-1,46 (2H, m), 1,70-1,73 (2H, m), 2,01-2,04 (2H, m), 2,66-2,70 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,53-3,58 (1H, m), 3,97 (2H, s), 5,31 (2H, s ancho), 6,58 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,28, (1H, dd, $J=8,3, 1,8$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,55-7,62 (4H, m), 8,20 (1H, d, $J=7,5$ Hz)

Ejemplo 7

20

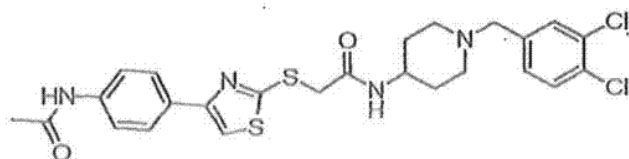
Síntesis de hidrocloreuro de 4-[4-(4-acetilaminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

El producto (106 mg) del Ejemplo 5 se disolvió en diclorometano (80 mL), y se añadió trietilamina (30 μL) y cloruro de acetilo (15 μL) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con 0,1 mol/L de hidróxido sódico y después salmuera saturada, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en etanol (10 mL). Se añadió 1 mol/L de una disolución de cloruro de hidrógeno-éter dietílico (2 mL), seguido de filtración para proporcionar el compuesto del título (62 mg) en forma de un sólido blanco amorfo.

25

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,66-1,73 (2H, m), 1,90-2,01 (4H, m), 2,06 (3H, s), 2,25 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,55-2,98 (2H, m), 3,24-3,29 (4H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,26 (2H, d, $J=5,1$ Hz), 7,54-7,58 (1H, m), 7,65 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,84 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,89-7,90 (2H, m), 8,06-8,09 (1H, m), 10,09 (1H, s ancho), 10,40 (1H, s ancho)

30

Ejemplo 8

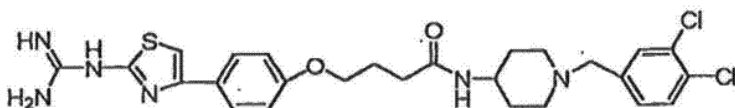
35

Síntesis de hidrocloreuro de [4-(4-acetilaminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (110 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (100 mg) del Ejemplo 6.

40

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,82 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,73-3,06 (2H, m), 3,32-3,36 (2H, m), 4,02 (2H, s), 4,26 (2H, d, $J=4,8$ Hz), 7,56 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,64 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,85 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,88-7,90 (2H, m), 8,52 (1H, d, $J=6,6$ Hz), 10,08 (1H, s ancho), 10,45 (1H, s ancho)

Ejemplo 9

45

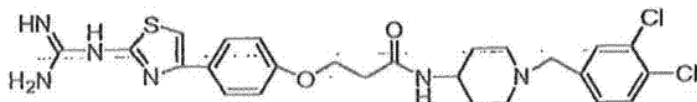
Síntesis de 1/2 fumarato 1/4 hidrato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinothiazol-4-il)feniloxi]butilamida

- 5 Los cristales obtenidos de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir del producto (6,0 g) del Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida se trataron en ácido fumárico (1,6 g) y etanol (60 ml) para proporcionar el compuesto del título (4,8 g) en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión: 258 °C.

10

Ejemplo 10

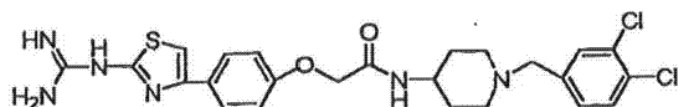


- 15 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-3-[4-(2-guanidinothiazol-4-il)feniloxi]propionamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (520 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (670 mg) del Ejemplo de Síntesis 8 de Material de Partida.

- 20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,30-1,51 (2H, m), 1,62-1,82 (2H, m), 1,92-2,15 (2H, m), 2,48-2,64 (2H, m), 2,66-2,82 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,48-3,65 (1H, m), 4,18 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,64-7,09 (3H, s ancho), 6,91 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,94 (1H, s), 7,29 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,54 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,73 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,85-8,00 (1H, s ancho)

- 25 **Ejemplo 11**

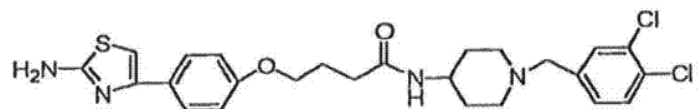


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(2-guanidinothiazol-4-il)feniloxi]acetamida

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (800 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (1,5 g) del Ejemplo de Síntesis 9 de Material de Partida. Punto de fusión: 182 °C.

Ejemplo 12

35



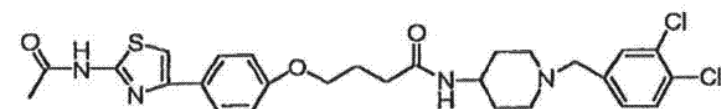
Síntesis de 4-[4-(2-aminotiazol-4-il)feniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (230 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (500 mg) del Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida y tiourea (90 mg).

- 45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,30-1,49 (2H, m), 1,62-1,78 (2H, m), 1,89-2,12 (4H, m), 2,18-2,32 (2H, m), 2,64-2,80 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,48-3,65 (1H, m), 3,97 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,82 (1H, s), 6,91 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,95-7,09 (1H, s ancho), 7,27 (1H, dd, J=6,4, 1,9 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,56 (1H, d, J=6,4 Hz), 7,71 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,78-7,88 (1H, s ancho)

Ejemplo 13

50

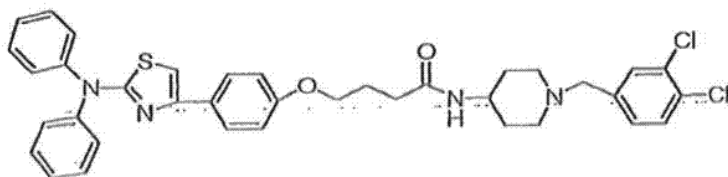


Síntesis de 4-[4-(2-acetamidatiazol-4-il)feniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (110 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (500 mg) del Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida y N-acetiltiourea (140 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,28-1,50 (2H, m), 1,61-1,81 (2H, m), 1,89-2,31 (6H, m), 2,16 (3H, s), 2,60-2,89 (2H, m), 3,36 (2H, s), 3,47-3,68 (1H, m), 3,99 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,96 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,30 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,41 (1H, s), 7,51-7,65 (2H, m), 7,70 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,87-7,99 (1H, s ancho)

Ejemplo 14

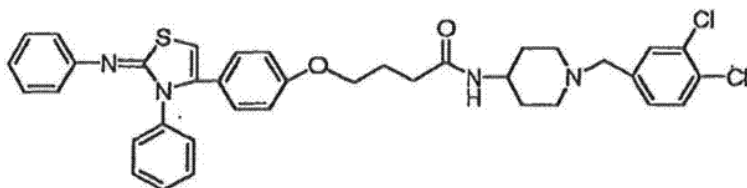


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-difenilaminotiazol-4-il)feniloxi]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (480 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (500 mg) del Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida y N,N-difeniltiourea (270 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,28-1,74 (2H, m), 1,61-1,78 (2H, m), 1,88-2,15 (4H, m), 2,18-2,30 (2H, m), 2,63-2,80 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,48-3,63 (1H, m), 3,97 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,81 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,22 (1H, s), 7,25-7,61 (13H, m), 7,73 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,75-7,88 (1H, s ancho)

Ejemplo 15

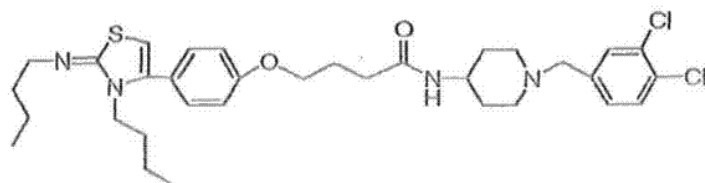


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(3-fenil-2-fenilimino-4-tiazolin-4-il)feniloxi]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (350 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (500 mg) del Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida y N,N'-difeniltiourea (270 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,27-1,48 (2H, m), 1,64-1,79 (2H, m), 1,80-2,10 (4H, m), 2,13-2,31 (2H, m), 2,63-2,81 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,48-3,64 (1H, m), 3,89 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,31 (1H, s), 6,76 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,81 (2H, d, J=7,5 Hz), 6,98-7,13 (3H, m), 7,21-7,41 (8H, m), 7,48-7,64 (2H, m)

Ejemplo 16



Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(3-normalbutil-2-normalbutilimino-4-tiazolin-4-il)feniloxi]butilamida

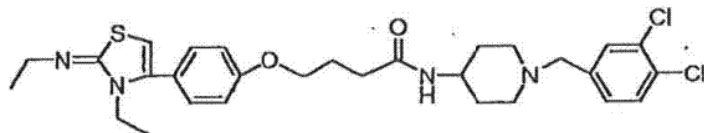
De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (340 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (500 mg) del Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida y N,N'-dibutiltiourea (220 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 0,68 (3H, t, J=7,5 Hz), 0,91 (3H, t, J=7,5 Hz), 0,99-1,09 (2H, m), 1,28-1,49 (8H, m), 1,51-1,78 (4H, m), 1,87-2,10 (4H, m), 2,15-2,29 (2H, m), 2,61-2,80 (2H, m), 2,98 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,44 (2H, s), 3,47-3,60 (1H,

m), 3,60 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,99 (2H, t, J=6,3 Hz), 5,97 (1H, s), 7,00 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,27 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,53 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,57 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,72-7,85 (1H, s ancho)

Ejemplo 17

5



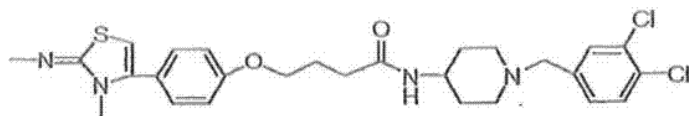
Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(3-etil-2-etilimino-4-tiazolin-4-il)feniloxi]butilamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (70 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (500 mg) del Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida y N,N'-dietiltiourea (160 mg).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,98 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,20 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,28-1,50 (2H, m), 1,63-1,79 (2H, m), 1,86-2,10 (4H, m), 2,23 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,66-2,80 (2H, m), 2,02 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,44 (2H, s), 3,50-3,68 (1H, m), 3,60 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,00 (2H, t, J=6,3 Hz), 5,98 (1H, s), 7,00 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,27 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,32 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,57 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,74-7,82 (1H, s ancho)

Ejemplo 18

20



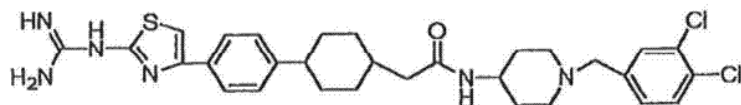
Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(3-metil-2-metilimino-4-tiazolin-4-il)feniloxi]butilamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (190 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (500 mg) del Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida y N,N'-dimetiltiourea (120 mg).

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,30-1,51 (2H, m), 1,62-1,80 (2H, m), 1,87-2,12 (4H, m), 2,20-2,33 (2H, m), 2,13-2,30 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,44 (2H, s), 3,49-3,63 (1H, m), 4,01 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,05 (1H, s), 7,01 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8,2, 1,8 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,73-7,87 (1H, s ancho)

Ejemplo 19 (no según la invención)

35

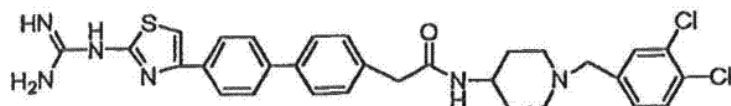


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidino-tiazol-4-il)fenil]ciclohexil]acetamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (640 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (1,0 g) del Ejemplo de Síntesis 10 de Material de Partida.

45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,98-1,23 (2H, m), 1,20-1,60 (4H, m), 1,66-1,91 (7H, m), 1,92-2,08 (4H, m), 2,38-2,68 (1H, m), 2,65-2,81 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,50-3,67 (1H, m), 6,68-7,12 (3H, s ancho), 7,06 (1H, s), 7,22 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,71 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,64-7,83 (1H, s ancho)

Ejemplo 20 (no según la invención)

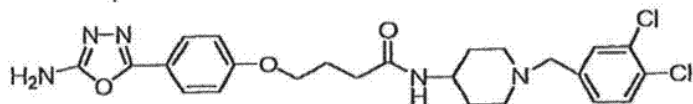


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[4-(2-guanidino-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil]fenil]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (920 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón a partir del producto (1,0 g) del Ejemplo de Síntesis 11 de Material de Partida.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,61-1,89 (2H, m), 1,90-2,08 (2H, m), 2,88-3,17 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,71-3,90 (1H, m), 4,21-4,46 (2H, m), 7,36 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,65 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,68-7,88 (3H, m), 7,91 (1H, s), 8,03 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,24 (3H, m), 8,32-8,46 (1H, s ancho), 10,01-10,43 (1H, s ancho)

Ejemplo 21

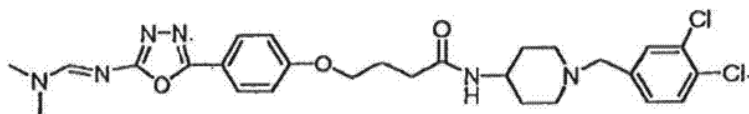


Síntesis de 4-[4-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)feniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

Se suspendió ácido 4-[4-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)feniloxi]butírico (2,0 g) y dihidrocloruro de 4-amino-1-(3,4-diclorobencil)piperidina (2,5 g) en DMF (50 mL), y se añadió trietilamina (2,1 mL), hidrocloreuro de EDC (1,6 g) y HOBt (1,3 g) a la suspensión. La mezcla se agitó durante 12 hrs. La mezcla de reacción se lavó con agua y después salmuera saturada, y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo para cristalizarlo para proporcionar el compuesto del título (2,3 g) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,30-1,49 (2H, m), 1,62-1,81 (2H, m), 1,98-2,18 (4H, m), 2,18-2,34 (2H, m), 2,67-2,80 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,52-3,68 (1H, m), 4,02 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 7,05 (2H, d, $J=7,1$ Hz), 7,13 (1H, s), 7,28 (1H, dd, $J=8,2$, 1,8 Hz), 7,53 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,71 (2H, d, $J=7,1$ Hz), 7,75-7,86 (1H, s ancho)

Ejemplo 22

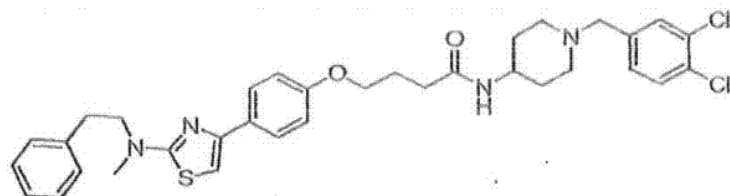


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(5-dimetilaminometilamino-1,3,4-oxadiazol-2-il)feniloxi]butilamida

El producto (920 mg) del Ejemplo 21 y N,N-dimetilformamida dietil acetal (530 mg) se sometieron a reflujo en metanol (30 mL) durante 2 hrs, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo para cristalizarlo para proporcionar el compuesto del título (740 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,28-1,51 (2H, m), 1,62-1,81 (2H, m), 1,90-2,12 (4H, m), 2,23 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 2,64-2,80 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,44 (2H, s), 3,50-3,65 (1H, m), 4,03 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 7,01 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,28 (1H, dd, $J=8,1$, 1,5 Hz), 7,52 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,71-7,92 (1H, s ancho), 7,83 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,50 (1H, s)

Ejemplo 23



Síntesis de trifluoroacetato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-[2-(N-metilfenetilamino)tiazol-4-il]feniloxi]butilamida

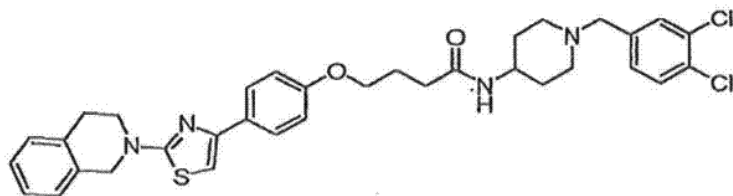
El compuesto (104 mg) del Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida se disolvió en tetrahidrofurano (7 mL), y se añadió N-metilfenetilamina (436 μL) a la disolución. La mezcla se agitó durante la noche a 60 $^{\circ}\text{C}$. El disolvente se evaporó a presión reducida, y la mezcla se purificó mediante Isolute Flush SIL (20 g, cloroformo:metanol=100:1) y

después HPLC (Develosil C30-UG-5, 0,05% de TFA acuoso:acetonitrilo 2:8 - 0:10) para proporcionar el compuesto del título (18,6 mg).

ESI-MS (m/z): 637

5

Ejemplo 24



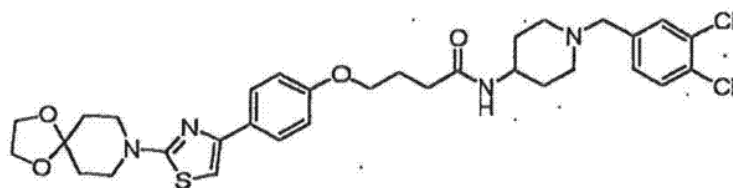
10 Síntesis de trifluoroacetato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiazol-4-il]feniloxi]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 23, el compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

15

ESI-MS (m/z): 635

Ejemplo 25



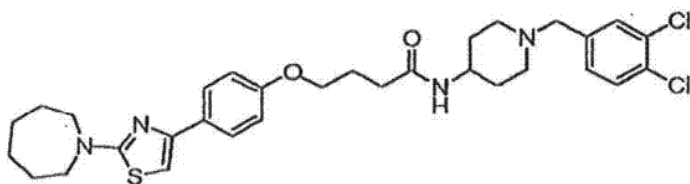
20

Síntesis de trifluoroacetato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)tiazol-4-il]feniloxi]butilamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 23, el compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano.

ESI-MS (m/z): 645

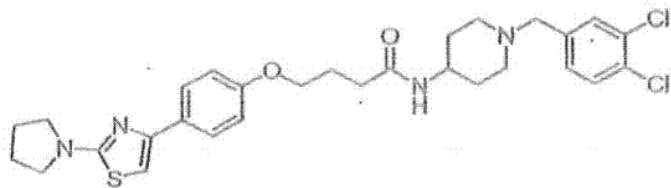
Ejemplo 26



35

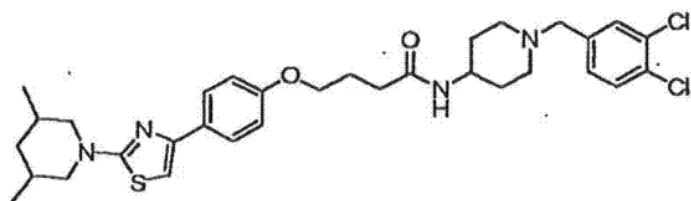
Síntesis de trifluoroacetato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-[2-(homopiperidin-1-il)tiazol-4-il]feniloxi]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 23, el compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida y homopiperidina. ESI-MS (m/z): 601

Ejemplo 27

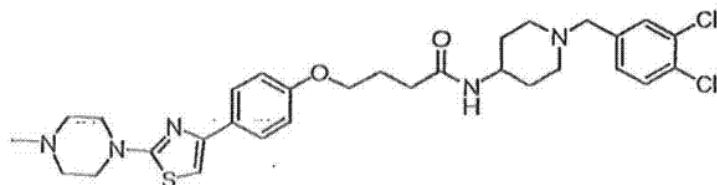
5 Síntesis de trifluoroacetato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-[2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4-il]feniloxi]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 23, el compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida y pirrolidina. ESI-MS (m/z): 573

Ejemplo 28

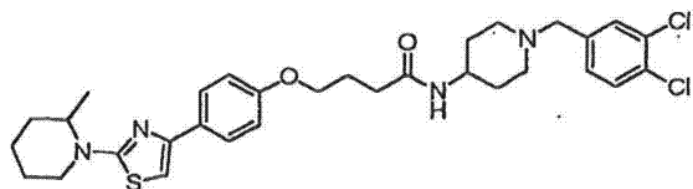
15 Síntesis de trifluoroacetato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-[2-(3,5-dimetilpiperidino)tiazol-4-il]feniloxi]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 23, el compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida y 3,5-dimetilpiperidina. ESI-MS (m/z): 615

Ejemplo 29

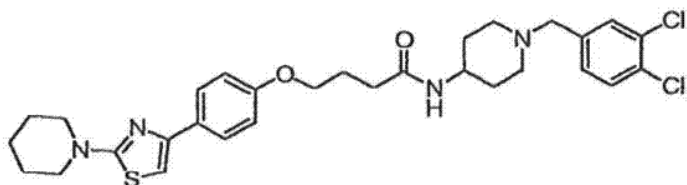
25 Síntesis de trifluoroacetato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-4-il]feniloxi]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 23, el compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida y 1-metilpiperazina. ESI-MS (m/z): 602

Ejemplo 30

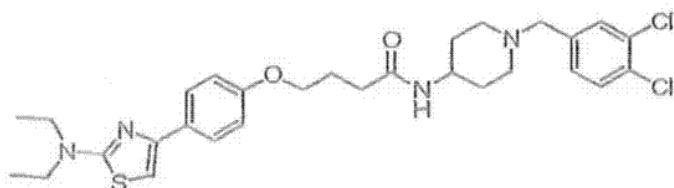
35 Síntesis de trifluoroacetato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-[2-(2-metilpiperidino)tiazol-4-il]feniloxi]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 23, el compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida y 2-metilpiperidina. ESI-MS (m/z): 601

Ejemplo 31

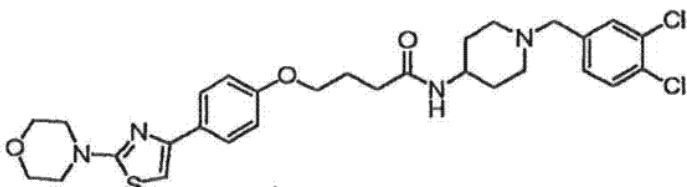
5 Síntesis de trifluoroacetato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-piperidinotiazol-4-il)feniloxi]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 23, el compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida y piperidina. ESI-MS (m/z): 587

10 **Ejemplo 32**

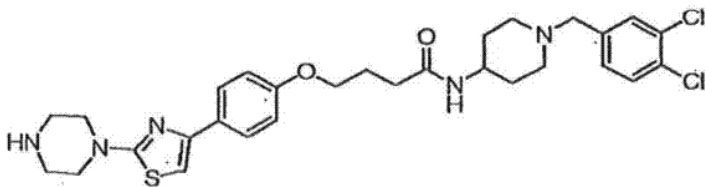
15 Síntesis de trifluoroacetato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-diethylaminotiazol-4-il)feniloxi]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 23, el compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida y dietilamina. ESI-MS (m/z): 575

20 **Ejemplo 33**

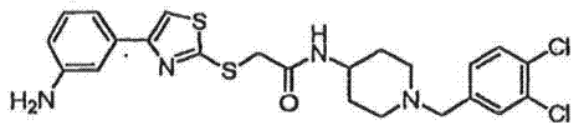
25 Síntesis de trifluoroacetato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-morfolinotiazol-4-il)feniloxi]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 23, el compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida y morfolina. ESI-MS (m/z): 589

Ejemplo 34

30 Síntesis de trifluoroacetato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-[2-(piperazin-1-il)tiazol-4-il]feniloxi]butilamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 23, se obtuvo trifluoroacetato de 4-[4-[2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)tiazol-4-il]feniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida a partir de 1-terc-butoxicarbonilpiperazina, que es el producto del Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida. Este compuesto se trató con ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): 688

Ejemplo 35

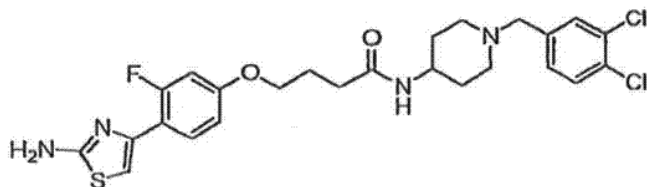
5 Síntesis de [4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título (4,8 g) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (6,7 g) del Ejemplo de Síntesis 24 de Material de Partida y cloruro de estaño(II) (7,1 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,37-1,52 (2H, m), 1,82-1,88 (2H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,51-2,62 (2H, m), 3,28 (2H, s), 3,78-3,84 (1H, m), 3,85 (2H, s), 6,67-6,72 (1H, m), 7,03-7,08 (1H, m), 7,17-7,24 (3H, m), 7,31-7,37 (3H, m), 7,67-7,72 (1H, m)

Ejemplo 36

15



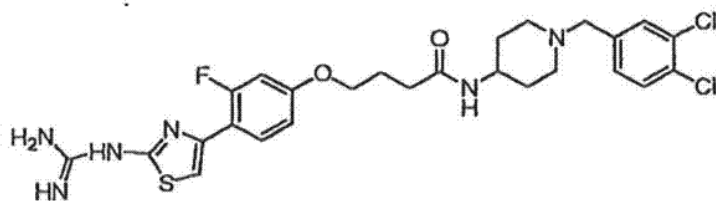
Síntesis de dihidrocloruro de 4-[4-(2-aminotiazol-4-il)-3-fluorofeniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

20 El residuo obtenido a partir del producto (1,93 g) del Ejemplo de Síntesis 13 de Material de Partida y tiourea (305 mg) mediante un método similar al método del Ejemplo 1 se disolvió en metanol (30 mL), y se añadió una disolución de 1 mol/L de cloruro de hidrógeno-éter dietílico (5 mL) a la disolución. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (152 mg) en forma de un sólido marrón amorfo.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,65-1,75 (2H, m), 1,87-1,95 (4H, m), 2,23 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,95-3,03 (2H, m), 3,31-3,35 (2H, m), 3,68-3,80 (1H, m), 4,01 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 4,26 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 6,83-6,94 (2H, m), 7,57 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,75-7,85 (1H, m), 7,92 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,06 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 10,52 (1H, s ancho)

Ejemplo 37

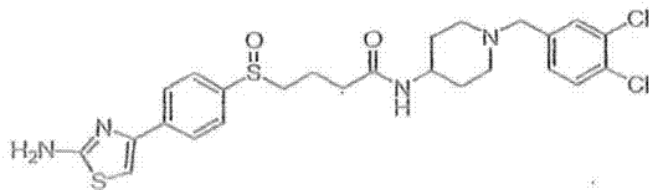
30



Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[3-fluoro-4-(2-guanidinotiazol-4-il)feniloxi]butilamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (191 mg) se obtuvo en forma de cristales marrones a partir del producto (1,93 g) del Ejemplo de Síntesis 13 de Material de Partida.

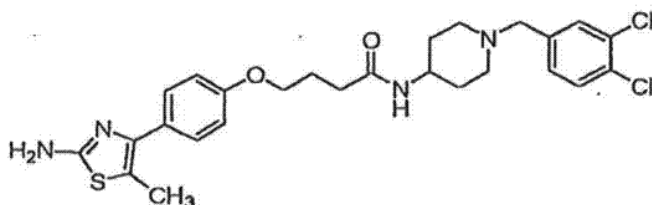
40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,32-1,42 (2H, m), 1,68-1,72 (2H, m), 1,88-2,06 (4H, m), 2,23 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,69-2,73 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,50-3,59 (1H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,79-6,92 (6H, m), 7,28 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,78 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,87 (1H, t, $J=9,2$ Hz)

Ejemplo 38

5 Síntesis de 4-[4-(2-aminotiazol-4-il)fenilsulfonil]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (51 mg) se obtuvo en forma de cristales marrones a partir del producto (0,60 g) del Ejemplo de Síntesis 14 de Material de Partida y tiourea (0,11 g)

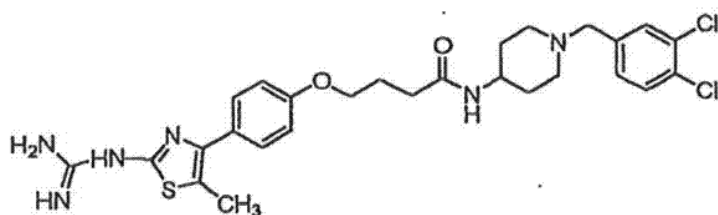
10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,30-1,39 (2H, m), 1,64-1,68 (3H, m), 1,79-1,85 (1H, m), 1,96-2,03 (2H, m), 2,16 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,67-2,71 (2H, m), 2,74-2,80 (1H, m), 2,89-2,94 (1H, m), 3,39-3,50 (1H, m), 3,43 (2H, s), 7,13 (2H, s), 7,19 (1H, s), 7,28 (1H, dd, $J=8,2, 1,8$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,62 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,76 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,98 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo 39

20 Síntesis de 4-[4-(2-amino-5-metiltiazol-4-il)feniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (465 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón amorfo a partir del producto (1,05 g) del Ejemplo de Síntesis 15 de Material de Partida y tiourea (167 mg).

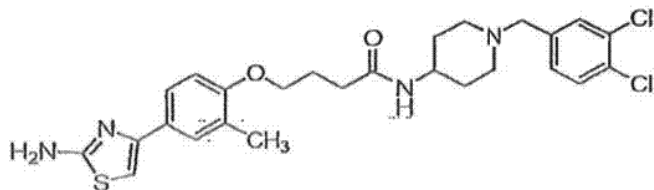
25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,31-1,43 (2H, m), 1,68-1,71 (2H, m), 1,90-2,05 (4H, m), 2,23 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,28 (3H, s), 2,69-2,72 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,51-3,56 (1H, m), 3,96 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,71 (2H, s), 6,92 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,28 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,47 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,78 (1H, d, $J=7,8$ Hz)

Ejemplo 40

30 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidino-5-metiltiazol-4-il)feniloxi]butilamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (316 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón amorfo a partir del producto (1,05 g) del Ejemplo de Síntesis 15 de Material de Partida.

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,32-1,42 (2H, m), 1,68-1,72 (2H, m), 1,88-2,06 (4H, m), 2,23 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,70-2,73 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,49-3,57 (1H, m), 3,98 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,82 (3H, s ancho), 6,95 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,49 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,58 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,78 (1H, d, $J=7,8$ Hz)

Ejemplo 41

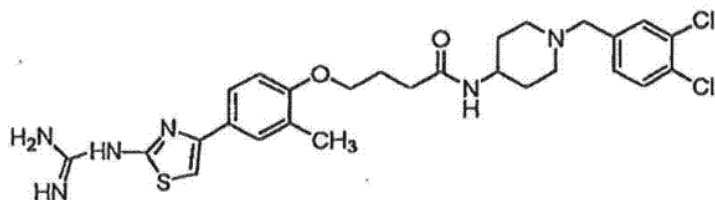
5 Síntesis de 4-[4-(2-aminotiazol-4-il)-2-metilfeniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (337 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón amorfo a partir del producto (1,95 g) del Ejemplo de Síntesis 16 de Material de Partida y tiourea (311 mg).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,32-1,42 (2H, m), 1,68-1,71 (2H, m), 1,89-2,05 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,25 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,68-2,72 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,50-3,57 (1H, m), 3,96 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 6,78 (1H, s), 6,87 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,97 (2H, s), 7,28 (1H, dd, $J=8,4, 1,8$ Hz), 7,52-7,59 (4H, m), 7,77 (1H, d, $J=7,5$ Hz)

Ejemplo 42

15

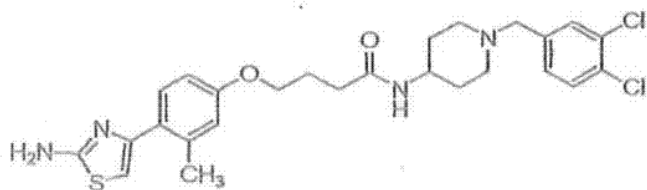


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinothiazol-4-il)-2-metilfeniloxi]butilamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (275 mg) se obtuvo en forma de cristales marrones a partir del producto (1,95 g) del Ejemplo de Síntesis 16 de Material de Partida.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,31-1,43 (2H, m), 1,68-1,71 (2H, m), 1,91-2,05 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,26 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,68-2,72 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,52-3,56 (1H, m), 3,97 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,87 (3H, s ancho), 6,89 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 6,94 (1H, s), 7,28 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,52-7,60 (4H, m), 7,77 (1H, d, $J=7,5$ Hz)

25

Ejemplo 43

30

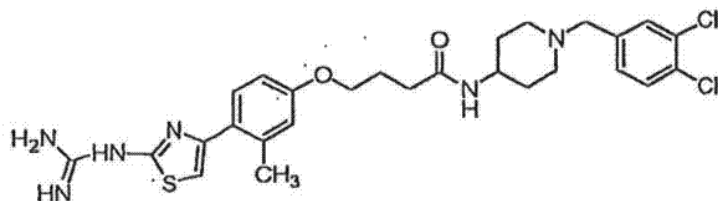
Síntesis de 4-[4-(2-aminotiazol-4-il)-3-metilfeniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (529 mg) se obtuvo en forma de cristales marrones a partir del producto (2,02 g) del Ejemplo de Síntesis 17 de Material de Partida y tiourea (322 mg).

35

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,32-1,41 (2H, m), 1,68-1,71 (2H, m), 1,89-2,05 (4H, m), 2,22 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,38 (3H, s), 2,69-2,73 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,50-3,57 (1H, m), 3,95 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,47 (1H, s), 6,72-6,77 (2H, m), 6,92 (2H, s), 7,28 (1H, dd, $J=8,4, 1,8$ Hz), 7,46 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,58 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=7,5$ Hz)

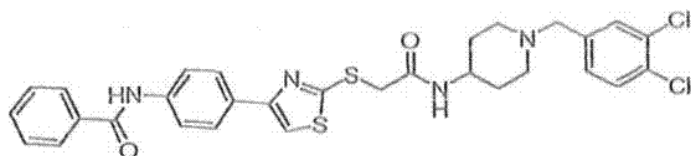
40

Ejemplo 44

5 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidinothiazol-4-il)-3-metilfeniloxi]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (725 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón amorfo a partir del producto (2,02 g) del Ejemplo de Síntesis 17 de Material de Partida.

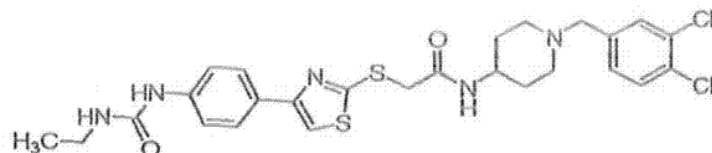
10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,32-1,43 (2H, m), 1,69-1,72 (2H, m), 1,87-2,07 (4H, m), 2,22 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,37 (3H, s), 2,70-2,74 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,52-3,56 (1H, m), 3,96 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,65 (1H, s), 6,74-6,78 (2H, m), 6,79 (3H, s ancho), 7,29 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,43 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J=7,5 Hz)

Ejemplo 45

20 Síntesis de 4-(4-benzoilaminofenil)thiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El producto (400 mg) del Ejemplo 6 se disolvió en diclorometano (100 mL), y se añadió trietilamina (132 μL) y cloruro de benzoilo (110 μL) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs, y se añadió de nuevo trietilamina (132 μL) y cloruro de benzoilo (110 μL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con 0,1 mol/L de hidróxido sódico y después salmuera saturada, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL), metanol (100 mL) y 1 mol/L de hidróxido sódico (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con salmuera saturada y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (361 mg) en forma de cristales marrones.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,33-1,46 (2H, m), 1,81-1,86 (2H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,50-2,54 (2H, m), 3,29 (2H, s), 3,79-3,87 (1H, m), 3,90 (2H, s), 7,06 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,38-7,41 (2H, m), 7,75-7,59 (3H, m), 7,76 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,87-7,92 (5H, m)

Ejemplo 46

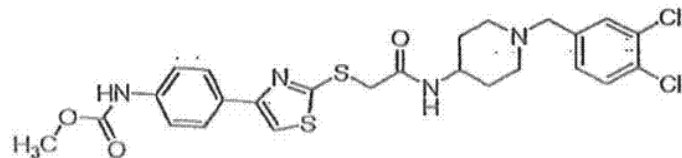
40 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[4-(3-etilureido)fenil]thiazol-2-iltio}acetamida

El producto (400 mg) del Ejemplo 6 se disolvió en piridina (25 mL), y se añadió isocianato de etilo (75 μL) a la disolución. La mezcla se agitó durante la noche a 100 $^\circ\text{C}$, y el disolvente se evaporó. Se añadió 1 mol/L de hidróxido sódico (100 mL) al residuo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con salmuera saturada y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (242 mg) en forma de cristales marrones.

45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,06 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,36-1,46 (2H, m), 1,70-1,73 (2H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 2,65-2,69 (2H, m), 3,07-3,16 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,53-3,58 (1H, m), 3,99 (2H, s), 6,13 (1H, t, J=5,6 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8,4, 1,8

Hz), 7,45 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,79 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,80 (1H, s), 8,22 (1H, d, J=7,5 Hz)

Ejemplo 47

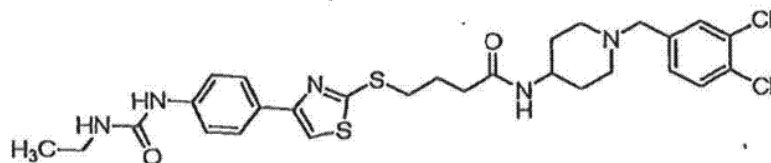


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(4-metoxicarbonilaminofenil)tiazol-2-iltio]acetamida

El producto (400 mg) del Ejemplo 6 se disolvió en cloruro de metileno (100 mL), y se añadió trietilamina (132 μ L) y cloroformiato de metilo (73 μ L) a la disolución. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 hrs. Se añadió de nuevo trietilamina (132 μ L) y cloroformiato de metilo (73 μ L), y la mezcla se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se lavó con hidróxido sódico y salmuera saturada, y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC (Develosil C30-UG-5, 0,05% de TFA acuoso:acetonitrilo 2:8 - 0:10) para proporcionar el compuesto del título (20 mg) en forma de cristales blancos.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,39-1,45 (2H, m), 1,69-1,73 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,65-2,69 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,54-3,58 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,99 (2H, s), 7,28 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,50-7,59 (4H, m), 7,84-7,87 (3H, m), 8,22 (1H, d, J=7,5 Hz), 9,77 (1H, s)

Ejemplo 48

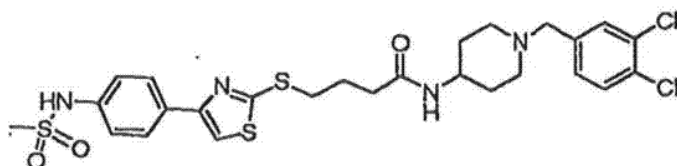


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(3-etilureido)fenil]tiazol-2-iltio]butilamida

De la misma manera que en el Ejemplo 46, el compuesto del título (36 mg) se obtuvo en forma de cristales blancos a partir del producto (110 mg) del Ejemplo 5.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,05 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,33-1,40 (2H, m), 1,67-1,71 (2H, m), 1,93-2,04 (4H, m), 2,23 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,68-2,72 (2H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,25 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,44 (2H, s), 3,51-3,56 (1H, m), 6,13 (1H, t, J=5,6 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,57 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,76-7,83 (4H, m), 8,55 (1H, s)

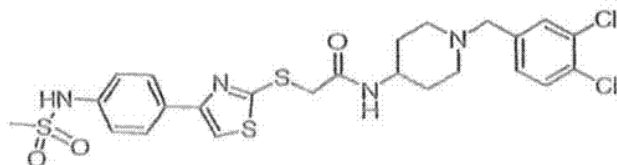
Ejemplo 49



Síntesis de hidrocloreto de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(4-metilsulfonilaminofenil)tiazol-2-iltio]butilamida

Se obtuvo una base libre del compuesto del título a partir del producto (150 mg) del Ejemplo 5 y cloruro de metanosulfonilo mediante un método similar al del Ejemplo 45. Este residuo se disolvió en cloroformo (25 mL) y metanol (25 mL), y se añadió 1 mol/L de una disolución de cloruro de hidrógeno-éter dietílico (5 mL) a la disolución. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (84 mg) en forma de un sólido marrón amorfo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,68-1,76 (2H, m), 1,89-2,01 (4H, m), 2,25 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,96-3,00 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,24-3,34 (4H, m), 3,72-3,78 (1H, m), 4,26 (2H, d, J=5,1 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,75 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,88 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,92-7,94 (2H, m), 8,09 (1H, d, J=7,2 Hz), 9,91 (1H, s), 10,55 (1H, s ancho)

Ejemplo 50

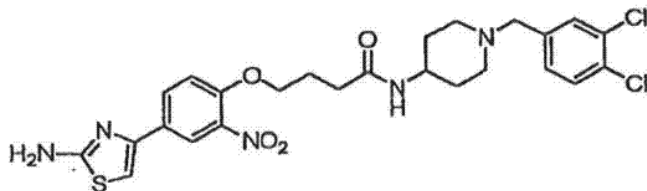
5

Síntesis de hidrocloreto de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(4-metilsulfonilaminofenil)tiazol-2-iltio]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 49, el compuesto del título (84 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón amorfo a partir del producto (220 mg) del Ejemplo 6.

10

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,79-1,94 (4H, m), 2,98-3,02 (2H, m), 3,30-3,35 (2H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 4,01 (2H, 9), 4,26 (2H, d, $J=5,1$ Hz), 7,26 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,74 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,88 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,92-7,94 (2H, m), 8,55 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 9,89 (1H, s), 10,83 (1H, s ancho)

Ejemplo 51

20

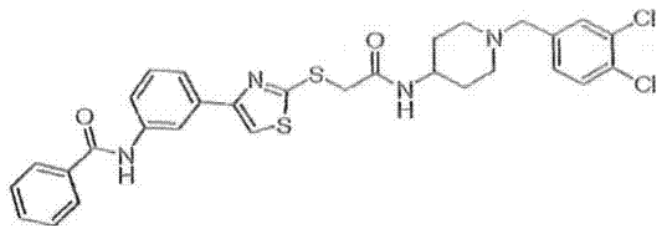
Síntesis de 4-[4-(2-aminotiazol-4-il)-2-nitrofeniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

El compuesto del título (210 mg) se obtuvo en forma de cristales amarillos a partir del producto (1,88 g) del Ejemplo de Síntesis 18 de Material de Partida y tiourea (282 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 1.

25

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,31-1,43 (2H, m), 1,68-1,71 (2H, m), 1,92-2,04 (4H, m), 2,23 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,68-2,72 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,48-3,56 (1H, m), 4,17 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 7,10 (1H, s), 7,14 (2H, s), 7,28 (1H, dd, $J=8,2, 1,9$ Hz), 7,36 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 8,04 (1H, dd, $J=8,8, 2,2$ Hz), 8,26 (1H, d, $J=2,2$ Hz)

30

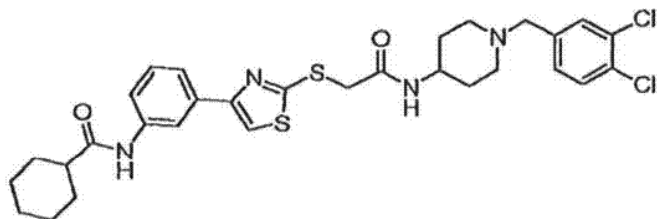
Ejemplo 52

Síntesis de hidrocloreto de [4-(3-benzoilaminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (360 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón amorfo a partir del producto (300 mg) del Ejemplo 35 y cloruro de benzoilo (103 μL) mediante un método similar al del Ejemplo 7.

40

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-1,79 (2H, m), 1,93-1,97 (2H, m), 2,96-3,04 (2H, m), 3,78-3,84 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,26 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 7,42-7,65 (6H, m), 7,74-7,76 (2H, m), 7,90-8,01 (4H, m), 8,34 (1H, s), 8,53 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 10,36 (1H, s), 10,42 (1H, s ancho)

Ejemplo 53

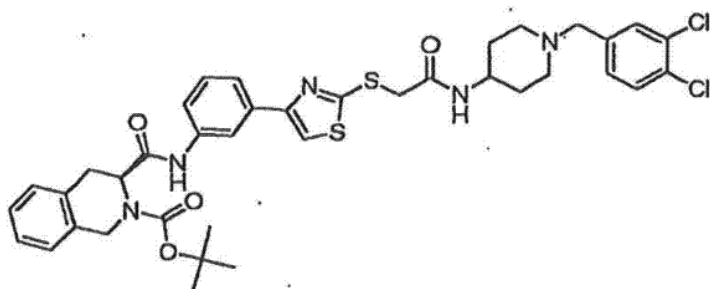
5 Síntesis de 4-[3-(3-ciclohexilcarbonilaminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (181 mg) se obtuvo en forma de cristales blancos a partir del producto (300 mg) del Ejemplo 35 y cloruro de ciclohexanocarbonilo (103 µL) mediante un método similar al del Ejemplo 7.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,19-1,43 (7H, m), 1,67-1,82 (7H, m), 1,99-2,05 (2H, m), 2,31-2,35 (1H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,55-3,59 (1H, m), 3,99 (2H, s), 7,26-7,36 (2H, m), 7,52-7,62 (4H, m), 7,91 (1H, s), 8,16-8,21 (2H, m), 9,89 (1H, s)

Ejemplo 54

15



20 Síntesis de 4-[3-(2-terc-butoxicarbonil-(S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilcarbonilamino)fenil]tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

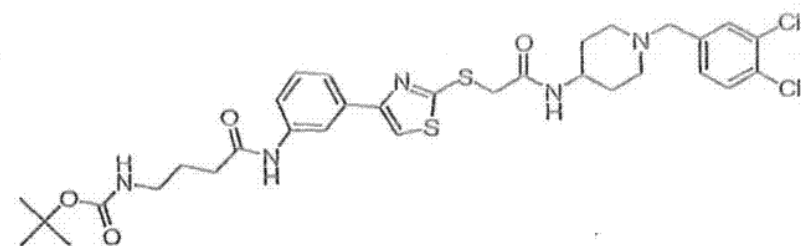
20

Se disolvió el producto (508 mg) del Ejemplo 35, ácido 2-terc-butoxicarbonil-(S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (277 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (153 mg) en cloruro de metileno (60 mL), y se añadió hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (192 mg) a la disolución. La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=99:1-95:5) para proporcionar el compuesto del título (690 mg) en forma de un sólido amarillo amorfo.

25

30 ¹H-RMN (CD₃) δ 1,31-1,41 (2H, m), 1,64 (9H, s), 1,75-1,79 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,43-2,47 (2H, m), 3,14-3,33 (2H, m), 3,24 (2H, s), 3,77-3,82 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,66 (2H, s), 7,01 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,18-7,36 (9H, m), 7,40 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=8,7 Hz)

30

Ejemplo 55

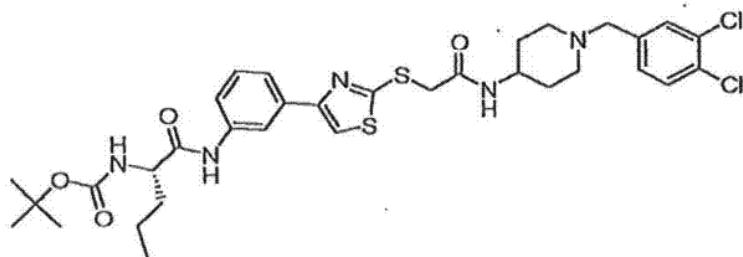
35

Síntesis de (4-{3-[4-(terc-butoxicarbonilamino)-butilamida]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (594 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo amorfo a partir del producto (508 mg) del Ejemplo 35 y ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)butírico (203 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,37-1,42 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,77-1,80 (2H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,39-2,46 (4H, m), 3,24-3,28 (4H, m), 3,78-3,82 (1H, m), 3,90 (2H, s), 4,88 (1H, s ancho), 7,03 (1H, dd, $J=8,4$, 1,8 Hz), 7,31-7,44 (5H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 8,32 (1H, s ancho), 9,09 (1H, s ancho)

Ejemplo 56

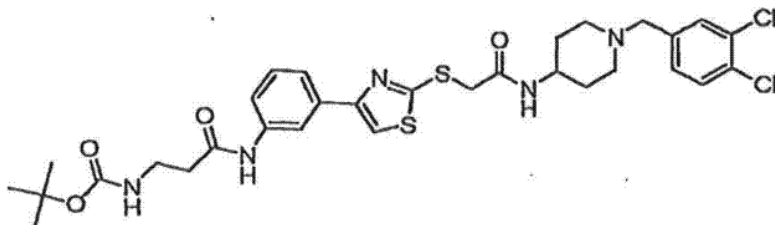


Síntesis de (4-{3-[N-(terc-butoxicarbonil)-L-norvalilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (654 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo amorfo a partir del producto (508 mg) del Ejemplo 35 y N-(terc-butoxicarbonil)-L-norvalina (217 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,95 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,37-1,46 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,59-1,63 (1H, m), 1,78-1,82 (1H, m), 1,89-1,93 (1H, m), 2,04-2,08 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 3,23 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 3,33 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 3,81-3,85 (1H, m), 3,87 (1H, d, $J=15,0$ Hz), 3,95 (1H, d, $J=15,0$ Hz), 4,18-4,23 (1H, m), 5,38-5,41 (1H, s ancho), 7,05 (1H, dd, $J=8,4$, 1,8 Hz), 7,32-7,39 (5H, m), 7,42 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J=6,6$ Hz), 8,25 (1H, s), 8,47 (1H, s ancho)

Ejemplo 57

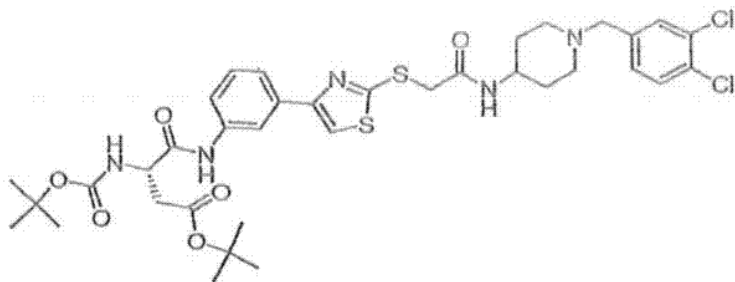


Síntesis de (4-{3-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-propionamida]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (468 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo amorfo a partir del producto (508 mg) del Ejemplo 35 y ácido N-(terc-butoxicarbonilamino)propiónico (189 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,40-1,43 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,77-1,81 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,53-2,55 (2H, m), 2,66 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 3,30 (2H, s), 3,49 (2H, q, $J=6,1$ Hz), 3,79-3,82 (1H, m), 3,91 (2H, s), 5,52 (1H, s ancho), 7,05 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,32-7,46 (6H, m), 7,58 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 8,03 (1H, s ancho), 8,31 (1H, s ancho)

Ejemplo 58

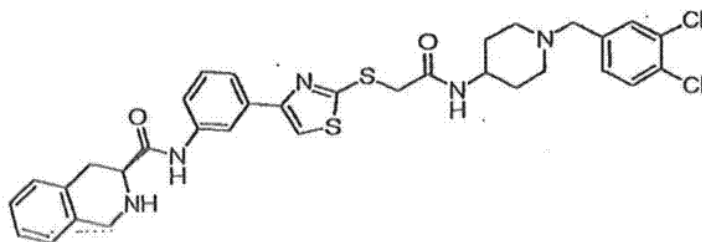


- 5 Síntesis de (4-{3-[3-(terc-butoxicarbonil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-(S)-propionamida]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (694 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo amorfo a partir del producto (508 mg) del Ejemplo 35 y éster 4-terc-butílico de ácido N-(terc-butoxicarbonil)-L-aspartico (289 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,39-1,41 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,79-1,84 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,51-2,55 (2H, m), 2,71 (1H, dd, J=16,8, 6,6 Hz), 2,90 (1H, dd, J=16,8, 4,5 Hz), 3,29 (1H, d, J=13,2 Hz), 3,30 (1H, d, J=13,2 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 3,90 (2H, s), 4,61-4,65 (1H, m), 5,98 (H, s ancho), 7,05 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,32-7,43 (6H, m), 7,61-7,63 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,80 (1H, s)

Ejemplo 59

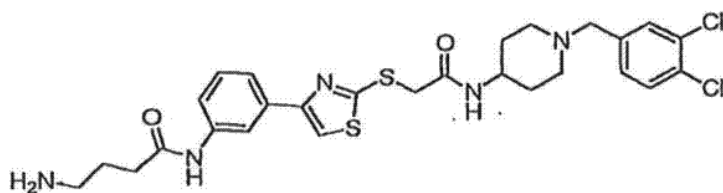


- 20 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilcarbonilamino)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

Se añadió ácido trifluoroacético (5 mL) al producto (667 mg) del Ejemplo 54, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 mL), y la mezcla se lavó con 1 mol/L de hidróxido sódico y salmuera saturada, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (362 mg) en forma de un sólido blanco amorfo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,36-1,44 (2H, m), 1,78-1,83 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,93 (1H, dd, J=16,5, 10,5 Hz), 3,24 (2H, s), 3,36 (1H, dd, J=16,5, 5,4 Hz), 3,68-3,73 (1H, m), 3,79-3,83 (1H, m), 3,92 (2H, s), 4,04 (1H, d, J=16,2 Hz), 4,06 (1H, d, J=16,2 Hz), 7,02 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,09-7,10 (1H, m), 7,20-7,22 (3H, m), 7,28-7,30 (2H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,41 (1H, t, J=8,1, Hz), 7,46 (1H, s), 7,55-7,56 (1H, m), 7,61-7,64 (1H, m), 8,27 (1H, t, J=1,8 Hz), 9,50 (1H, s)

- 35 **Ejemplo 60**

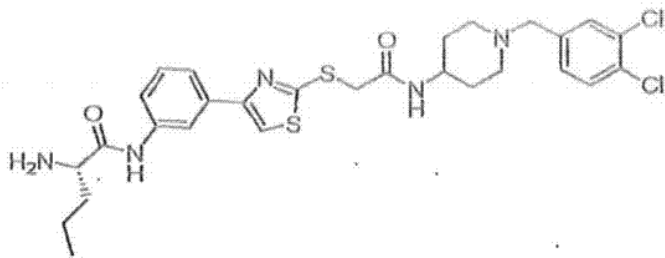


Síntesis de {4-[3-(4-aminobutilamida)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (24 mg) se obtuvo en forma de cristales blancos a partir del producto (551 mg) del Ejemplo 55 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,36-1,39 (2H, m), 1,72-1,76 (2H, m), 1,90-1,93 (1H, m), 1,99-2,03 (2H, m), 2,45-2,47 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,24 (2H, s), 3,74-3,78 (1H, m), 3,89 (2H, s), 7,01 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,29-7,38 (5H, m), 7,47-7,55 (2H, m), 8,15 (1H, s ancho), 9,37 (1H, s ancho)

Ejemplo 61

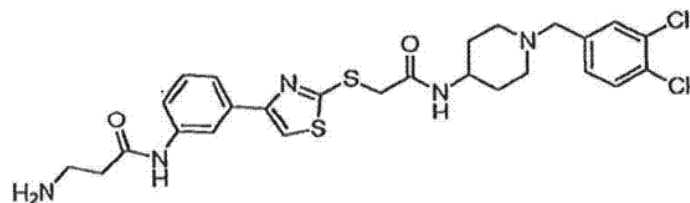


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(L-norvalilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

El compuesto del título (379 mg) se obtuvo en forma de cristales blancos a partir del producto (630 mg) del Ejemplo 56 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,97 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,37-1,58 (5H, m), 1,78-1,83 (2H, m), 1,89-1,96 (1H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,46-2,48 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,49-3,53 (1H, m), 3,78-3,82 (1H, m), 3,91 (2H, s), 7,04 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,31-7,34 (1H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,54-7,57 (1H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 8,26 (1H, t, J=1,8 Hz), 9,66 (1H, s)

Ejemplo 62

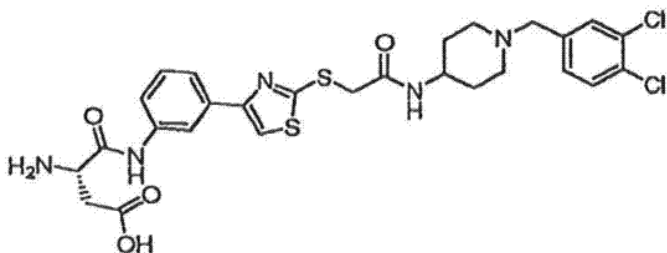


Síntesis de {4-[3-(3-aminopropionamida)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (135 mg) se obtuvo en forma de un sólido amorfo amarillo a partir del producto (431 mg) del Ejemplo 57 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,33-1,45 (2H, m), 1,79-1,83 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,47-2,51 (4H, m), 3,14 (2H, t, J=5,7 Hz), 3,26 (2H, s), 3,79-3,83 (1H, m), 3,90 (2H, s), 7,04 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,32-7,40 (4H, m), 7,44 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,58 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,18 (1H, s), 10,36 (1H, s)

Ejemplo 63

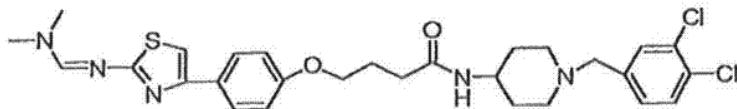


Síntesis de 4-[3-(L- α -aspartilamino)fenil]tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (633 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (508 mg) del Ejemplo 58 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,65-1,69 (2H, m), 1,92-1,96 (2H, m), 2,86 (1H, dd, $J=17,4, 7,8$ Hz), 2,96-3,04 (2H, m), 3,29-3,39 (4H, m), 3,78-3,82 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,25 (2H, s), 7,40-7,50 (2H, m), 7,63-7,79 (3H, m), 7,97 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,44-8,50 (2H, m), 10,60 (1H, s)

Ejemplo 64

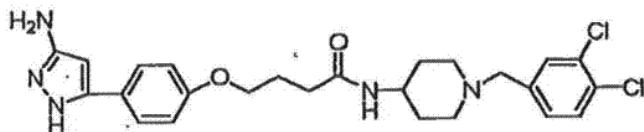


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-dimetilaminometilenaminotiazol-4-il)feniloxi]butilamida

Se sometió a reflujo al producto (5,0 g) del Ejemplo 12 y N,N-dimetilformamida dietilacetil (1,5 g) en metanol (50 mL) durante 2 hrs, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=40:1-20:1) para proporcionar el compuesto del título (3,2 g) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,28-1,48 (2H, m), 1,62-1,79 (2H, m), 1,89-2,11 (4H, m), 2,23 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,60 (2H, d, $J=11,7$ Hz), 2,93 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,44 (2H, s), 3,50-3,67 (1H, m), 3,97 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,93 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,28 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,72-7,87 (1H, m), 7,79 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,34 (1H, s)

Ejemplo 65

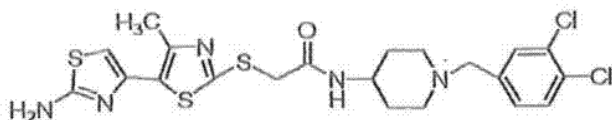


Síntesis de 4-[4-(3-aminopirazol-5-il)feniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

Se sometió a reflujo al producto (2,4 g) del Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida y N,N-dimetilformamida dietilacetil (2,3 g) en metanol (50 mL) durante 2 hrs, y se evaporó el disolvente. Se añadió hidrocloreuro de hidroxiamina (0,7 g), metanol (60 mL) y agua (20 mL) al residuo, y la mezcla se calentó durante la noche. El disolvente se evaporó. Se añadió hidrazina (0,5 g) y metanol (20 mL) al residuo, y la mezcla se calentó de nuevo durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=40:1-20:1) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,31-1,50 (2H, m), 1,66-1,80 (2H, m), 1,89-2,10 (4H, m), -2,22 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,61-2,80 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,50-3,62 (1H, m), 3,96 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,40-4,64 (1H, m), 6,80-7,03 (2H, m), 7,28 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,51-7,68 (4H, m), 7,77 (1H, d, $J=7,8$ Hz)

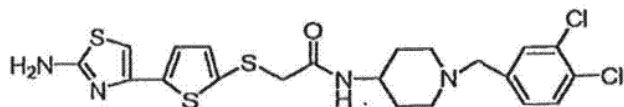
Ejemplo 66



Síntesis de 5-(2-aminotiazol-4-il)-4-metiltiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (90 mg) se obtuvo en forma de un polvo marrón a partir del producto (1 g) del Ejemplo de Síntesis 27 de Material de Partida y tiourea mediante un método similar al del Ejemplo 1.

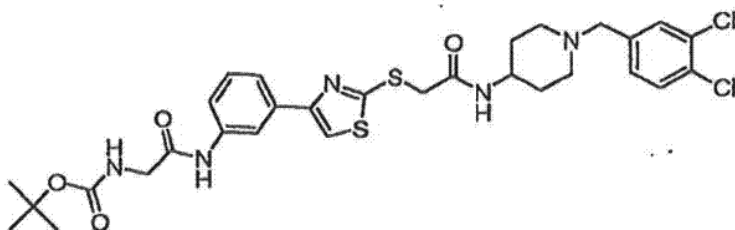
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,39-1,46 (2H, m), 1,69-1,72 (2H, m), 2,01-2,08 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,66-2,70 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,51-3,57 (1H, m), 3,89 (2H, s), 6,67 (1H, s), 7,19 (2H, s), 7,28 (1H, dd, $J=8,2, 1,8$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,58 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 8,15 (1H, d, $J=7,5$ Hz)

Ejemplo 67

5 Síntesis de [5-(2-aminotiazol-4-iltio)tiófen-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El producto (0,7 g) del Ejemplo de Síntesis 19 de Material de Partida se añadió a una disolución de cloruro de aluminio (0,7 g) y cloruro de cloroacetilo (0,4 mL) en diclorometano (30 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. El disolvente se evaporó. Se añadió tiourea (0,1 g) y etanol (50 mL) al residuo, y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Mediante el mismo tratamiento que en el Ejemplo 1, el compuesto del título (0,2 g) se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido amorfo.

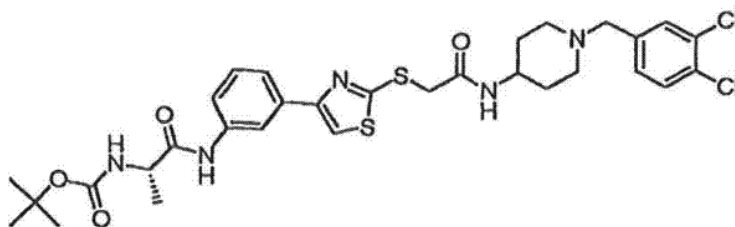
15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,30-1,49 (2H, m), 1,61-1,80 (2H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,60-2,78 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,47 (2H, s), 3,54-3,66 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,09 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,20 (2H, m), 7,23-7,31 (1H, m), 7,27 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,47-7,60 (2H, m), 7,88-7,98 (1H, m)

Ejemplo 68

20 Síntesis de 4-{3-[N-(terc-butoxicarbonil)glicilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

Se disolvió el producto (0,3 g) del Ejemplo 35, N-(terc-butoxicarbonil)glicina (0,1 g) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,1 g) en cloruro de metileno (30 mL), y se añadió hidrócloruro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,12 g) a la disolución. La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=99:1-95:5) para proporcionar el compuesto del título (0,4 g) en forma de un sólido amarillo amorfo.

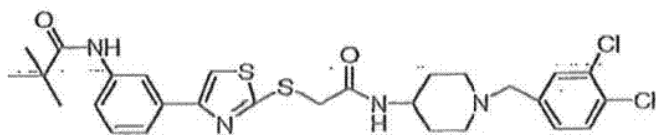
30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,30-1,64 (11H, m), 1,64-1,81 (2H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,62-2,78 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,50-3,69 (1H, m), 3,73 (2H, d, J=6,3 Hz), 3,99 (2H, s), 7,06 (1H, t, J=6,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,36 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,48-7,69 (4H, m), 7,93 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,15-8,27 (1H, m), 10,02 (1H, s)

Ejemplo 69

40 Síntesis de 4-{3-[N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (4,0 g) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (3,0 g) del Ejemplo 35 y N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina (2,3 g) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,45-1,53 (14H, m), 1,75-1,88 (2H, m), 2,01-2,15 (2H, m), 2,47-2,65 (2H, m), 3,30 (2H, dd, J=1,2, 6,7 Hz), 3,76-3,85 (1H, m), 3,82-3,97 (2H, m), 4,30-4,40 (1H, m), 5,45 (1H, s ancho), 7,06 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,28-7,45 (6H, m), 7,57 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,24 (1H, s), 8,71 (1H, s)

Ejemplo 70

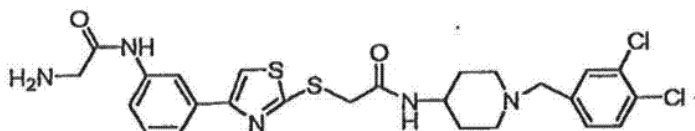
5

Síntesis de 4-[3-(terc-butilcarbonilamino)fenil]tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

A una disolución del producto (0,3 g) del Ejemplo 35 y trietilamina (0,16 g) en diclorometano (30 mL) se le añadió cloruro de pivaloilo (0,07 g), y la mezcla se agitó durante 1 hr. La mezcla de reacción se trató de la misma manera que en el Ejemplo 54 para proporcionar el compuesto del título (262 mg) en forma de un sólido amarillo pálido amorfo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,25 (9H, s), 1,34-1,56 (2H, m), 1,64-1,82 (2H, m), 1,98-2,17 (2H, m), 2,62-2,83 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,53-3,72 (1H, m), 4,01 (2H, s), 7,26 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,35 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,48-7,67 (3H, m), 7,69-7,77 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,15-8,32 (2H, m), 9,32 (1H, s)

15

Ejemplo 71

20

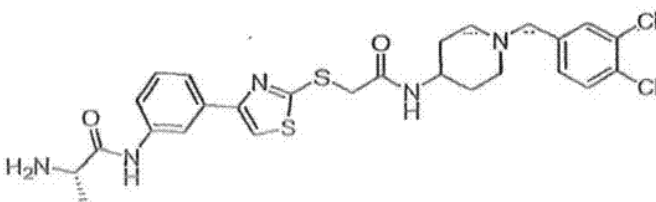
Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[3-(glicilamino)fenil]tiazol-2-iltio)acetamida

El compuesto del título (160 mg) se obtuvo en forma de cristales blancos a partir del producto (0,3 g) del Ejemplo 68 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

25

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,35-1,53 (2H, m), 1,63-1,81 (2H, m), 1,92-2,10 (2H, m), 2,60-2,79 (2H, m), 3,34 (2H, s), 3,42 (2H, s), 3,52-3,70 (1H, m), 4,01 (2H, s), 7,26 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,37 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,47-7,68 (3H, m), 7,72 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,95 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,21-8,35 (1H, m)

30

Ejemplo 72

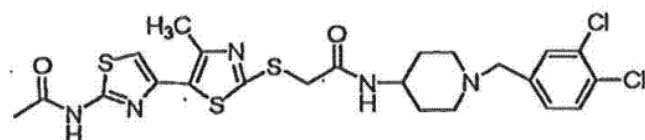
35

Síntesis de 4-[3-(L-alanilamino)fenil]tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (2,4 g) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (3,0 g) del Ejemplo 69 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ 1,31-1,44 (2H, m), 1,45 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,77-1,83 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,43-2,58 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,59-3,68 (1H, m), 3,75-3,91 (1H, m), 3,91 (2H, s), 7,03 (1H, dd, $J=1,8, 8,1$ Hz), 7,38-7,50 (5H, m), 7,52-7,64 (2H, m), 8,26 (1H, s), 9,64 (1H, s ancho)

40

Ejemplo 73

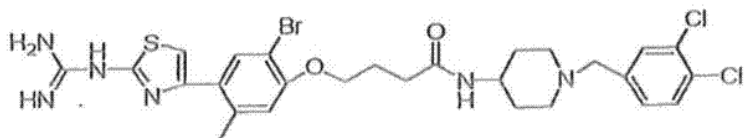
45

Síntesis de [5-(2-acetamidiazol-4-il)-4-metiltiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (20 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón amorfo a partir del producto (1 g) del Ejemplo de Síntesis 27 de Material de Partida y acetiltiurea mediante un método similar al del Ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,37-1,44 (2H, m), 1,69-1,73 (2H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,67-2,71 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,51-3,57 (1H, m), 3,93 (2H, s), 7,26-7,30 (2H, m), 7,52 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 8,16 (1H, d, $J=7,6$ Hz)

Ejemplo 74

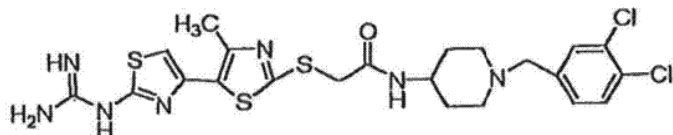


Síntesis de difumarato de 4-[2-bromo-4-(2-guanidiotiazol-4-il)-5-metilfeniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butirilamida

El aceite obtenido a partir del producto (3,0 g) del Ejemplo de Síntesis 17 de Material de Partida mediante un método similar al del Ejemplo 1 se trató con ácido fumárico en acetona para proporcionar el compuesto del título (66 mg) en forma de cristales de color marrón pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,31-1,50 (2H, m), 1,64-1,78 (2H, m), 1,89-2,15 (4H, m), 2,20-2,87 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,67-2,80 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,58-3,72 (1H, m), 4,06 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 6,62 (4H, s), 6,80 (1H, s), 6,84-7,20 (3H, m), 7,00 (1H, s), 7,29 (1H, dd, $J=8,4, 1,8$ Hz), 7,52-7,62 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,71-7,88 (1H, m)

Ejemplo 75

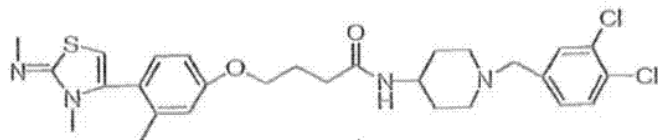


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[5-(2-guanidiotiazol-4-il)-4-metiltiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título (61 mg) se obtuvo en forma de un polvo marrón a partir del producto (1 g) del Ejemplo de Síntesis 27 de Material de Partida y guanidiotiurea mediante un método similar al del Ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,37-1,44 (2H, m), 1,70-1,73 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,67-2,71 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,54-3,57 (1H, m), 3,91 (2H, s), 6,84 (1H, s), 6,89 (4H, s ancho), 7,29 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,58 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 8,18 (1H, d, $J=7,5$ Hz)

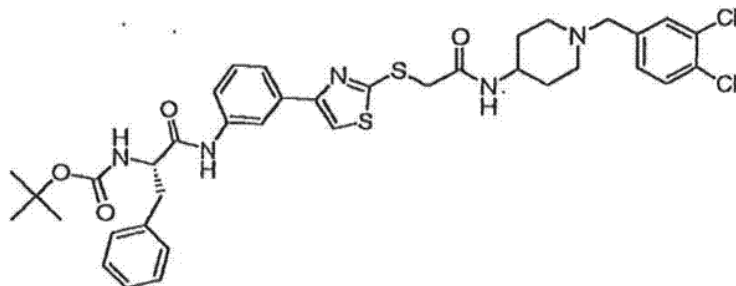
Ejemplo 76



Síntesis de trifumarato de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(3-metil-2-metilimino-4-tiazolidin-4-il)-3-metilfeniloxi]butirilamida

El aceite obtenido a partir del producto (1,0 g) del Ejemplo de Síntesis 17 de Material de Partida mediante un método similar al del Ejemplo 1 se trató con ácido fumárico en acetona para proporcionar el compuesto del título (567 mg) en forma de un aceite marrón.

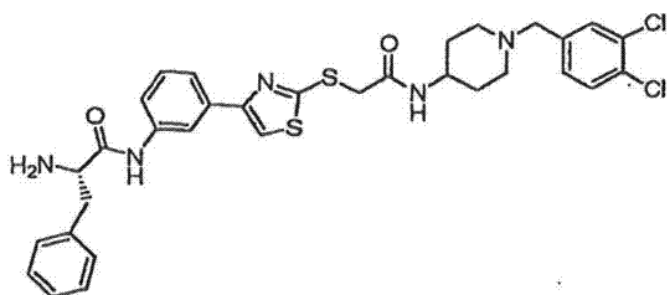
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,40-1,60 (2H, m), 1,70-1,87 (2H, m), 1,89-2,06 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,20-2,38 (4H, m), 2,75-2,94 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,51-3,73 (3H, m), 4,01 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,61 (6H, s), 6,73 (1H, s), 6,82-7,00 (2H, m), 7,21 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J=8,3, 1,6$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J=5,0, 3,4$ Hz), 7,85-7,98 (1H, m)

Ejemplo 77

5 Síntesis de (4-{3-[N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (0,42 g) se obtuvo en forma de cristales blancos a partir del producto (0,51 g) del Ejemplo 35 y N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina (0,53 g) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

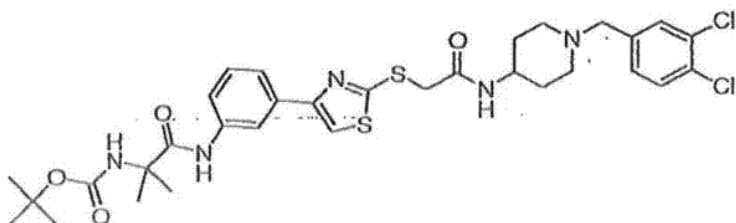
10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,20-1,49 (11H, m), 1,67-1,80 (2H, m), 1,92-2,11 (2H, m), 2,55-2,72 (2H, m), 2,72-2,90 (1H, m), 2,91-3,09 (1H, m), 3,42 (2H, s), 3,50-3,65 (1H, m), 3,58 (2H, s), 4,25-4,42 (1H, m), 7,05-7,41 (8H, m), 7,48-7,71 (4H, m), 7,95 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,15-8,28 (1H, m), 10,16 (1H, s)

Ejemplo 78

20 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(L-fenilalanilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

El compuesto del título (0,25 g) se obtuvo en forma de cristales blancos a partir del producto (0,4 g) del Ejemplo 77 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,34-1,56 (2H, m), 1,62-1,83 (2H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,60-2,81 (3H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,42 (2H, s), 3,50-3,71 (2H, m), 4,00 (2H, s), 7,08-7,44 (7H, m), 7,48-7,75 (4H, m), 7,95 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,21-8,30 (1H, m), 9,60-10,38 (1H, m)

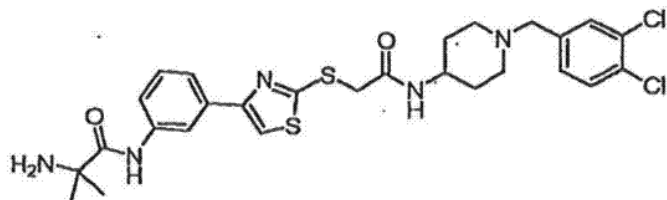
Ejemplo 79

30 Síntesis de (4-{3-[α -(terc-butoxicarbonilamino)-isobutilamida]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

35 El compuesto del título (0,47 g) se obtuvo en forma de cristales blancos a partir del producto (0,51 g) del Ejemplo 35 y ácido N-(terc-butoxicarbonilamino)isobutírico (0,41 g) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,10-1,54 (17H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,92-2,11 (2H, m), 2,61-2,78 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,50-3,68 (1H, m), 3,99 (2H, s), 6,83-7,07 (1H, m), 7,22-7,40 (2H, m), 7,48-7,74 (3H, m), 7,90 (1H, s), 8,11-8,30 (2H, m), 9,52 (1H, s)

5 **Ejemplo 80**

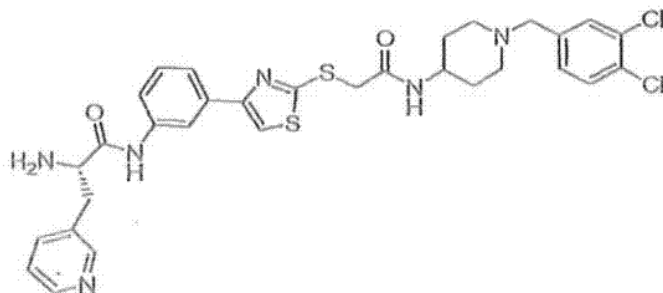


Síntesis de 4-[3-(α -aminoisobutilamida)fenil]tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

10 El compuesto del título (0,05 g) se obtuvo en forma de cristales blancos a partir del producto (0,3 g) del Ejemplo 79 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,32 (6H, s), 1,38-1,59 (2H, m), 1,68-1,85 (2H, m), 1,91-2,13 (2H, m), 2,62-2,80 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,50-3,69 (1H, m), 4,02 (2H, s), 7,25 (1H, dd, $J=8,2, 1,7$ Hz), 7,37 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,50 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,56 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,63 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J=8,0, 0,7$ Hz), 7,97 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,21-8,30 (1H, m)

20 **Ejemplo 81**

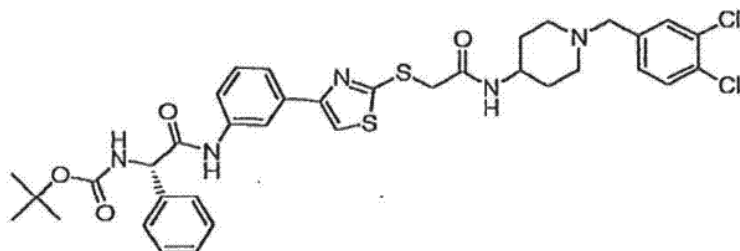


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(L-3-piridilalanilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

25 El compuesto obtenido a partir del producto (0,51 g) del Ejemplo 35 y N-terc-butoxicarbonil-L-3-piridilalanina (0,53 g) mediante un método similar al del Ejemplo 54 se trató de la misma manera que en el Ejemplo 59 para proporcionar el compuesto del título (0,19 g) en forma de un sólido blanco amorfo.

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,34-1,65 (2H, m), 1,66-1,80 (2H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,62-2,75 (2H, m), 2,80-2,96 (2H, m), 3,00-3,23 (1H, m), 3,42 (2H, s), 3,54-3,72 (1H, m), 3,85-4,00 (1H, m), 4,03 (2H, s), 7,07-7,20 (1H, m), 7,22-7,44 (3H, m), 7,45-7,72 (4H, m), 7,77 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,96 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 8,11 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 8,20-8,30 (1H, m), 8,88-9,13 (2H, m)

35 **Ejemplo 82**



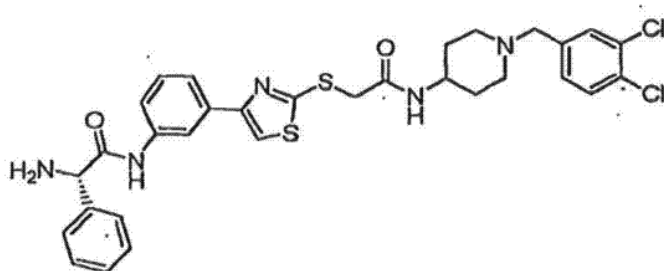
Síntesis de (4-{3-[N-(terc-butoxicarbonil)-(S)-fenilglicilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

5 El compuesto del título (0,38 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (0,51 g) del Ejemplo 35 y N-(terc-butoxicarbonil)-(S)-fenilglicina (0,50 g) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,20-1,50 (9H, m), 1,64-1,80 (2H, m), 1,95-2,11 (2H, m), 2,61-2,79 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,50-3,68 (1H, m), 3,98 (1H, s), 5,30-5,45 (1H, m), 7,23-7,40 (5H, m), 7,49-7,70 (6H, m), 7,94 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,20-8,28 (1H, m), 10,35 (1H, s)

10

Ejemplo 83



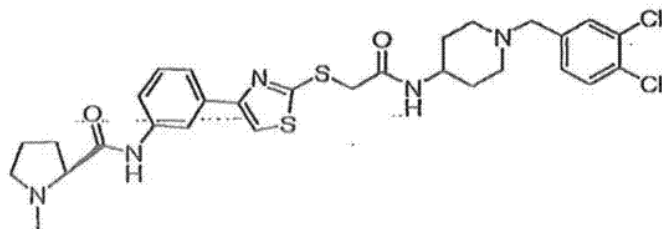
15 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-((S)-fenilglicilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

El compuesto del título (0,21 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo tratando el producto (0,28 g) del Ejemplo 82 de la misma manera que en el Ejemplo 59.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,35-1,58 (2H, m), 1,67-1,86 (2H, m), 1,92-2,12 (2H, m), 2,62-2,81 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,50-3,70 (1H, m), 4,01 (2H, s), 4,58 (1H, s), 7,19-7,44 (5H, m), 7,45-7,78 (6H, m), 7,94 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,20-8,31 (1H, m), 9,75-10,60 (1H, m)

25

Ejemplo 84

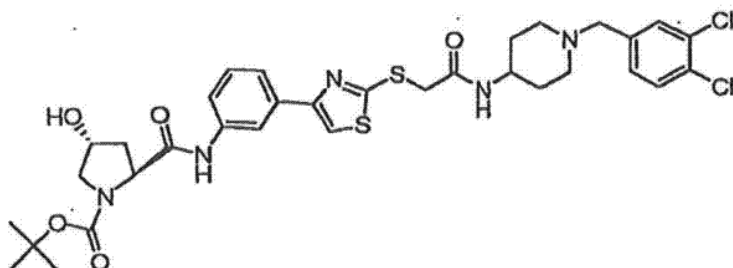


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(N-metil-L-prolilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

30 El compuesto del título (0,34 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (0,51 g) del Ejemplo 35 y N-metil-L-prolina (0,29 g) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,32-1,51 (2H, m), 1,65-1,90 (6H, m), 1,97-2,28 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,68-2,78 (2H, m), 2,90-3,18 (3H, m), 3,44-3,50 (2H, m), 3,51-3,70 (1H, m), 3,98 (2H, d, J=6,3 Hz), 5,05-5,20 (1H, m), 6,43-6,74 (1H, m), 7,04-7,19 (1H, m), 7,22-7,41 (2H, m), 7,48-7,86 (3H, m), 8,13-8,30 (2H, m), 9,74 (1H, s)

Ejemplo 85

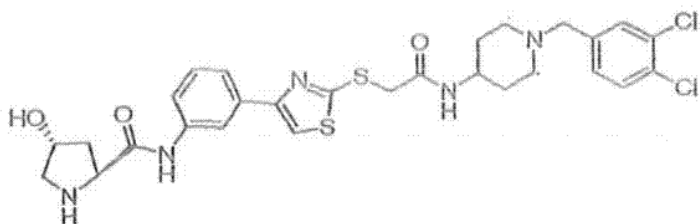


Síntesis de 4-[3-[1-(terc-butoxicarbonil)-3-hidroxi-L-prolilamino]fenil]tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

5 El compuesto del título (0,43 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (0,51 g) del Ejemplo 35 y N-(terc-butoxicarbonil)-3-hidroxi-L-prolina (0,46 g) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,23-1,60 (11H, m), 1,70-1,87 (4H, m), 1,90-2,21 (4H, m), 2,64-2,80 (2H, m), 2,98-3,12 (4H, m), 3,46 (2H, s), 3,50-3,66 (1H, m), 3,98 (2H, s), 4,30-4,44 (1H, m), 5,08 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,25-7,43 (2H, m), 7,50-7,75 (4H, m), 7,92 (1H, s), 8,11-8,30 (2H, m), 10,14 (1H, s)

Ejemplo 86

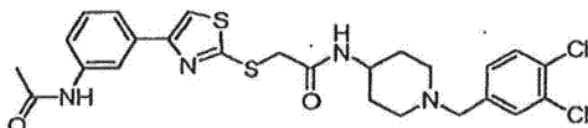


15 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(3-hidroxi-L-prolilamino)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título (0,35 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (0,33 g) del Ejemplo 85 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,31-1,64 (2H, m), 1,60-1,91 (4H, m), 1,93-2,17 (4H, m), 2,61-2,80 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,51-3,75 (1H, m), 3,89-4,10 (1H, m), 4,12 (2H, s), 4,27 (1H, s), 4,65-5,10 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,37 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,50 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,56 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,63 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,74 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,97 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,34-8,35 (1H, m), 10,14 (1H, s)

Ejemplo 87

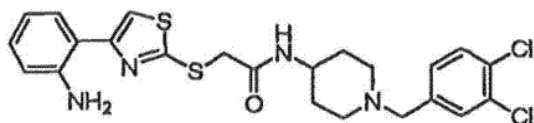


30 Síntesis de 4-[3-(3-acetilamidofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

35 El producto (500 mg) del Ejemplo 35 se disolvió en cloruro de metileno (50 mL), y se añadió dimetilaminopiridina (180 mg) a la disolución. Después, se añadió anhídrido acético (100 µL), y la mezcla se agitó durante 1 hr. La mezcla de reacción se lavó con agua, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título (453 mg) en forma de un polvo blanco

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,33-1,49 (2H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,49-2,56 (2H, m), 3,28 (2H, s), 3,77-3,86 (1H, m), 3,90 (2H, s), 7,05 (1H, dd, J=1,8, 8,4 Hz), 7,30-7,42 (4H, m), 7,43 (1H, s), 7,49-7,52 (2H, m), 7,58 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,10 (1H, s)

Ejemplo 88



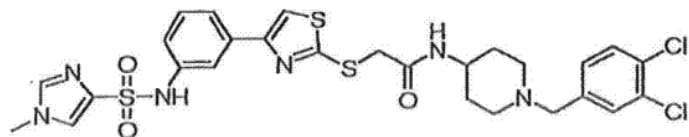
45 Síntesis de 4-[2-(aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (6,6 g) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (11,3 g) del Ejemplo de Síntesis 23 de Material de Partida y cloruro de estaño(II) (11,9 g) mediante un método similar al del Ejemplo 5.

50

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,30-1,43 (2H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,48-2,58 (2H, m), 3,28 (2H, s), 3,74-3,84 (1H, m), 6,87-6,93 (1H, m), 7,06 (1H, dd, $J=1,8, 8,4$ Hz), 7,13-7,19 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,34-7,36 (2H, m), 7,41-7,45 (1H, m)

5 **Ejemplo 89**

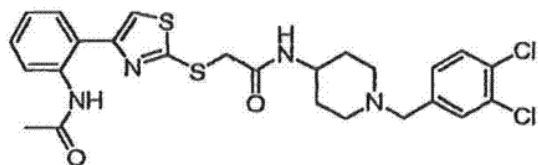


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

10 El compuesto del título (210 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (540 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 45.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,33-1,49 (2H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 2,64-2,70 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,50-3,63 (1H, m), 3,99 (2H, s), 7,27 (1H, dd, $J=1,8, 8,1$ Hz), 7,43 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,57-7,60 (2H, m), 7,67-7,73 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,09 (1H, dd, $J=1,8, 7,5$ Hz), 8,20 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 8,26 (1H, s), 8,54 (1H, dd, $J=1,8, 8,1$ Hz), 10,73 (1H, s)

20 **Ejemplo 90**

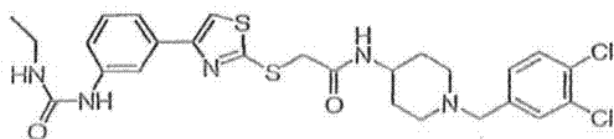


Síntesis de [4-(2-acetilamidafenil)thiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

25 El compuesto del título (490 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 88 y anhídrido acético (100 μL) mediante un método similar al del Ejemplo 87.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,30-1,43 (2H, m), 1,54-1,69 (5H, m), 1,76-1,87 (2H, m), 2,02-2,14 (2H, m), 2,52-2,66 (2H, m), 3,32 (2H, s), 3,71-3,84 (1H, m), 3,88 (2H, s), 6,47-6,58 (1H, m), 7,04-7,13 (2H, m), 7,3-7,46 (4H, m), 7,53 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 8,03-8,45 (1H, m), 10,26 (1H, s ancho)

Ejemplo 91

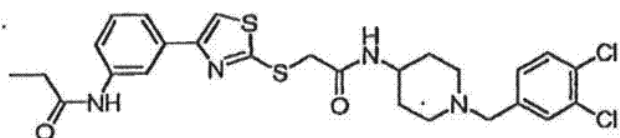


35 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(3-etilureido)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

El compuesto del título (402 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 e isocianato de etilo (940 μL) mediante un método similar al del Ejemplo 46.

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,06 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,36-1,48 (2H, m), 1,70-1,75 (2H, m), 2,03 (2H, t, $J=10,8$ Hz), 2,64-2,70 (2H, m), 3,08-3,17 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,54-3,65 (1H, m), 3,98 (2H, s), 6,08 (1H, t, $J=5,4$ Hz), 7,21-7,56 (6H, m), 7,85 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,18 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 8,50 (1H, s)

45 **Ejemplo 92**



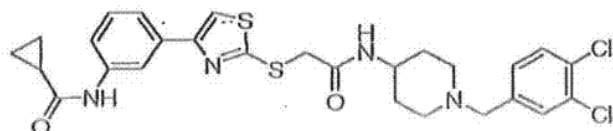
Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(3-propionamidafenil)tiazol-2-iltio]acetamida

5 El compuesto del título (287 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (280 mg) del Ejemplo 35 y cloruro de propionilo (58 μ L) mediante un método similar al del Ejemplo 45.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,36-1,48 (2H, m), 1,73-1,84 (2H, m), 2,43 (2H, q, $J=7,5$ Hz), 2,50-2,58 (2H, m), 3,30 (2H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 3,90 (2H, s), 7,06 (1H, dd, $J=1,6, 8,1$ Hz), 7,31-7,44 (4H, m), 7,43 (1H, s), 7,49-7,59 (3H, m), 8,16 (1H, s)

10

Ejemplo 93



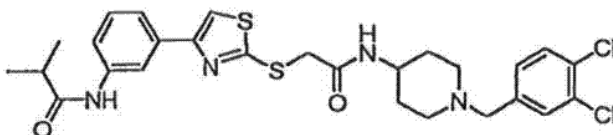
15 Síntesis de [4-(3-ciclopropanocarboxiamidafenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (295 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (290 mg) del Ejemplo 35 y cloruro de ciclopropilcarbonilo (62 μ L) mediante un método similar al del Ejemplo 45.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,82-0,90 (2H, m), 1,08-1,12 (2H, m), 1,34-1,48 (2H, m), 1,50-1,65 (1H, m), 1,74-1,86 (2H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 3,28 (2H, s), 3,77-3,88 (1H, m), 3,90 (2H, s), 7,05 (1H, dd, $J=1,8, 8,1$ Hz), 7,30-7,51 (6H, m), 7,57 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,68 (1H, s), 8,17 (1H, s)

Ejemplo 94

25



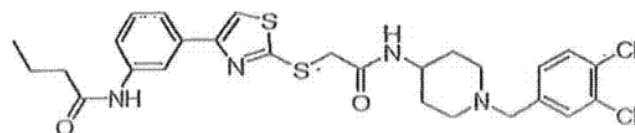
Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(3-isobutilamidafenil)tiazol-2-iltio]acetamida

30 El compuesto del título (296 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (300 mg) del Ejemplo 35 y cloruro de isobutirilo (74 μ L) mediante un método similar al del Ejemplo 45.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,26 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,35-1,44 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,45-2,58 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 3,91 (2H, s), 7,04 (1H, dd, $J=1,8, 8,1$ Hz), 7,30-7,50 (7H, m), 7,59 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 8,21 (1H, s)

Ejemplo 95

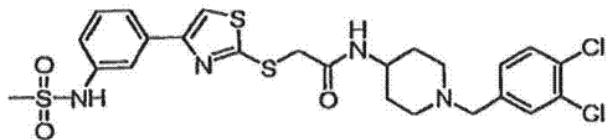
40



Síntesis de [4-(3-butilamidafenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

45 El compuesto del título (300 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (280 mg) del Ejemplo 35 y cloruro de butanocarboxilo (68 μ L) mediante un método similar al del Ejemplo 45.

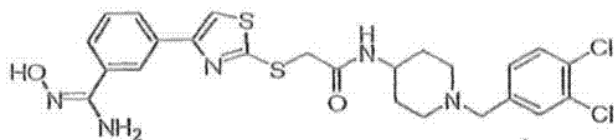
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,01 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,32-1,45 (2H, m), 1,73-1,84 (4H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,36 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,47-2,52 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,73-3,89 (1H, m), 3,90 (2H, s), 7,04 (1H, dd, $J=1,6, 8,3$ Hz), 7,22-7,52 (7H, m), 7,58 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 8,16 (1H, s)

Ejemplo 96

5 Síntesis de hidrocloreto de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(3-metanosulfonamidafenil)tiazol-2-iltio]acetamida

El residuo obtenido a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y cloruro de metanosulfonilo (242 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 45 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=100:1-30:1). Después, tras disolverlo en cloroformo (2 mL) y metanol (2 mL), se añadió una disolución de 1 mol/L de ácido clorhídrico/éter (1 mL), y la mezcla se agitó durante 1 min. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (260 mg) en forma de un sólido blanco amorfo.

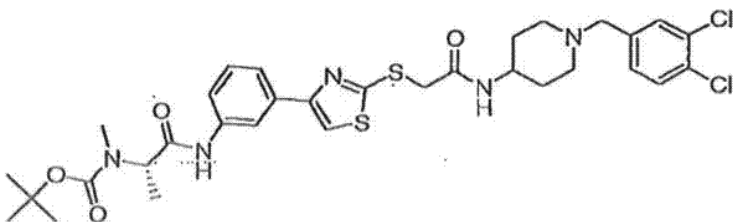
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,70-1,92 (4H, m), 2,08 (3H, m), 2,94-3,05 (2H, m), 3,31-3,36 (2H, m), 3,76-3,82 (1H, m), 4,09 (2H, s), 4,26 (2H, d, J=4,8 Hz), 7,21 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,40 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,57 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,66 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,73-7,76 (2H, m), 7,91 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=7,5 Hz), 9,80 (1H, s), 10,58 (1H, s ancho)

Ejemplo 97

20 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(3-(N²-hidroxiimidino)fenil)tiazol-2-iltio]acetamida

Se disolvió el producto (1,15 g) del Ejemplo de Síntesis 22 de Material de Partida y carbonato potásico (570 mg) en etanol (30 mL), y se añadió hidrocloreto de hidroxiamina (460 mg) a la disolución. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 hrs, se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera saturada, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=100:1-20:1) para proporcionar el compuesto del título (970 mg) en forma de un sólido blanco amorfo.

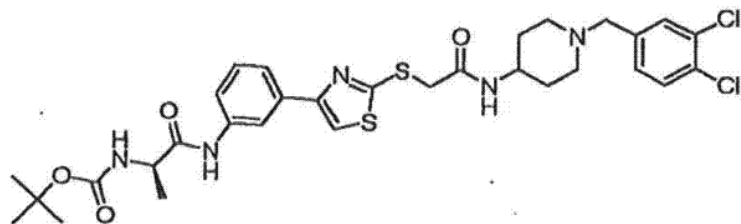
¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,86-1,93 (2H, m), 2,08-2,35 (4H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,74 (2H, s), 3,84-3,97 (1H, m), 4,85 (2H, s ancho), 7,19 (1H, dd, J=1,8, 8,2 Hz), 7,38-7,50 (5H, m), 7,62-7,67 (1H, m), 7,74 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,50 (1H, s)

Ejemplo 98 (no según la invención)

35 Síntesis de (4-{3-[N-(terc-butoxicarbonil)-N-metil-L-alanilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (670 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y N-(terc-butoxicarbonil)-N-metil-L-alanina (340 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,36-1,53 (5H, m), 1,53 (9H, s), 1,75-1,88 (2H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,43-2,54 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,25 (2H, s), 3,74-3,85 (1H, m), 3,90 (2H, s), 4,86 (1H, s ancho), 7,03 (1H, dd, J=1,5, 8,1 Hz), 7,29-7,45 (6H, m), 7,53 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,13 (1H, s), 8,82 (1H, s ancho)

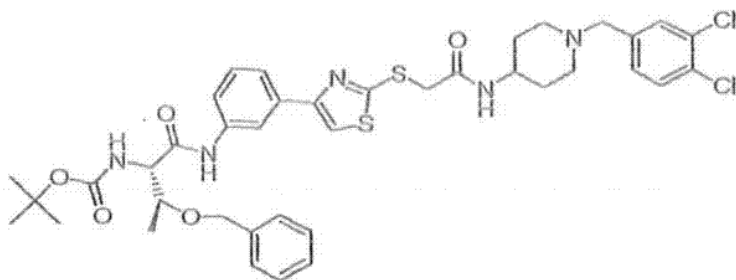
Ejemplo 99 (no según la invención)

5 Síntesis de (4-{3-[N-(terc-butoxicarbonil)-D-alanilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (630 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y N-(terc-butoxicarbonil)-D-alanina (310 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,45-1,53 (14H, m), 1,75-1,88 (2H, m), 2,01-2,15 (2H, m), 2,47-2,65 (2H, m), 3,30 (2H, dd, $J=1,2, 6,7$ Hz), 3,76-3,85 (1H, m), 3,82-3,97 (2H, m), 4,30-4,40 (1H, m), 5,45 (1H, s ancho), 7,06 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,28-7,45 (6H, m), 7,57 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 8,24 (1H, s), 8,71 (1H, s)

15 **Ejemplo 100** (no según la invención)

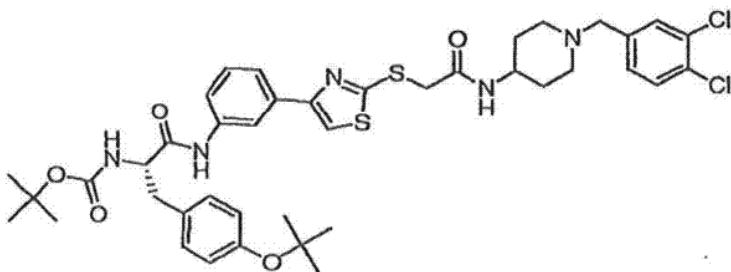


20 Síntesis de (4-{3-[O-bencil-N-(terc-butoxicarbonil)-L-treonilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (670 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y O-bencil-N-(terc-butoxicarbonil)-L-treonina (550 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,22 (3H, d, $J=6,1$ Hz), 1,34-1,50 (11H, m), 1,75-1,84 (2H, m), 2,03-2,20 (2H, m), 2,44-2,58 (2H, m), 3,28 (2H, s), 3,73-3,85 (1H, m), 3,88 (2H, s), 4,20-4,28 (1H, m), 4,45-4,52 (1H, m), 4,59-4,73 (2H, m), 5,63-5,67 (1H, m), 7,00-7,07 (1H, m), 7,27-7,40 (1H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 8,06 (1H, s), 8,64 (1H, s ancho)

30 **Ejemplo 101** (no según la invención)

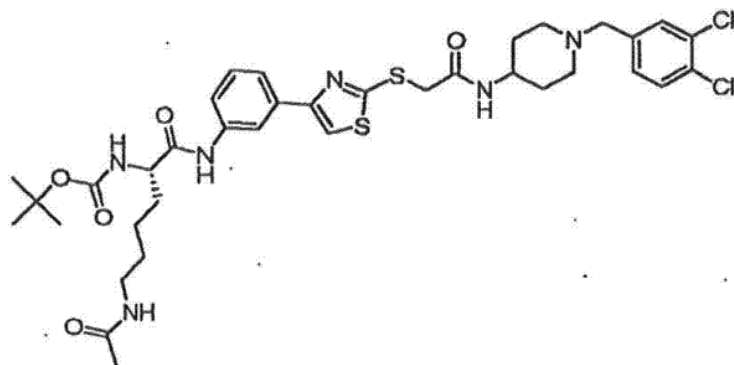


35 Síntesis de (4-{3-[N-(terc-butoxicarbonil)-O-(terc-butil)-L-tirosilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (780 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y N-(terc-butoxicarbonil)-O-(terc-butil)-L-tirosina (635 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,31 (9H, s), 1,42 (9H, s), 1,75-1,87 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,47-2,61 (2H, m), 3,10 (2H, d, $J=7,1$ Hz), 3,27 (1H, d, $J=13,5$ Hz), 3,29 (1H, d, $J=13,5$ Hz), 3,75-3,87 (1H, m), 3,90 (2H, s), 4,45 (1H, d, $J=6,1$ Hz), 5,36 (1H, s ancho), 6,93 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J=1,7, 8,1$ Hz), 7,15 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,27-7,38 (5H, m), 7,43 (1H, s), 7,56-7,62 (1H, m), 8,00 (2H, s)

5

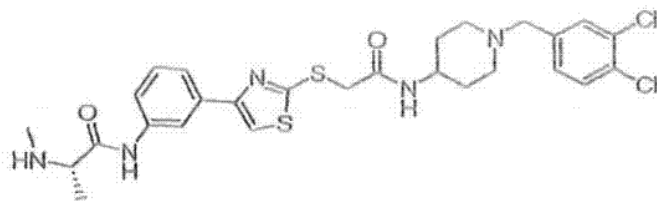
Ejemplo 102 (no según la invención)

10 Síntesis de (4-{3-[N'-acetil-N-(terc-butoxicarbonil)-L-lisilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (750 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y N'-acetil-N-(terc-butoxicarbonil)-L-lisina (570 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,38-1,60 (15H, m), 1,65-1,86 (2H, m), 1,91-2,01 (4H, m), 2,02-2,14 (2H, m), 2,50-2,63 (2H, m), 3,88 (1H, d, $J=15,1$ Hz), 3,92 (1H, d, $J=15,1$ Hz), 4,21-4,32 (1H, m), 5,48-5,60 (1H, m), 5,69-5,78 (1H, m), 7,03-7,09 (1H, m), 7,33-7,46 (5H, m), 7,51-7,60 (2H, m), 8,22 (1H, s), 8,91 (1H, s ancho)

Ejemplo 103

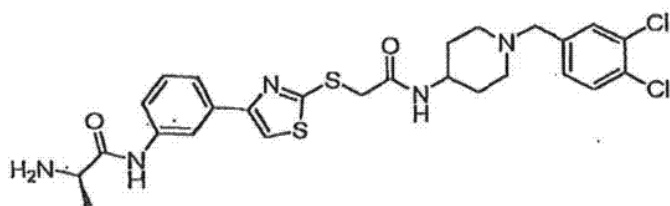
25

Síntesis de {4-[3-(N-metil-L-alanilamino)fenil]tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (150 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (600 mg) del Ejemplo 98 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

30

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,32-1,49 (5H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,42-2,59 (5H, m), 3,18 (1H, q, $J=6,9$ Hz), 3,25 (2H, s), 3,76-2,87 (1H, m), 3,91 (2H, s), 7,02-7,06 (1H, m), 7,29-7,44 (4H, m), 7,46 (1H, s), 7,52-7,64 (2H, m), 8,27 (1H, s), 9,44 (1H, s)

Ejemplo 104

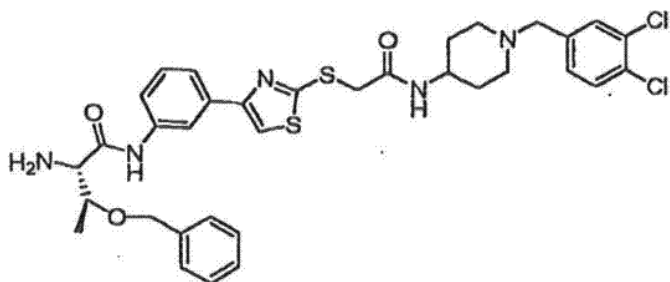
35

Síntesis de (4-[3-(D-alanilamino)fenil]tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (400 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (600 mg) del Ejemplo 99 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,31-1,44 (2H, m), 1,45 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,77-1,83 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,43-2,58 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,59-3,68 (1H, m), 3,75-3,91 (1H, m), 3,91 (2H, s), 7,03 (1H, dd, $J=1,8, 8,1$ Hz), 7,38-7,50 (5H, m), 7,52-7,64 (2H, m), 8,26 (1H, s), 9,64 (1H, s ancho)

Ejemplo 105

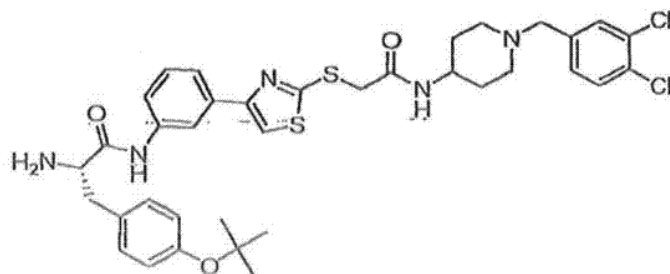


Síntesis de (4-[3-(O-bencil-L-treonilamino)fenil]tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (400 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 100 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,31 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,36-1,47 (2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 2,01-2,11 (2H, m), 2,43-2,60 (2H, m), 3,23 (2H, s), 3,28-3,36 (1H, m), 3,78-3,85 (1H, m), 3,90 (2H, s), 4,32-4,40 (1H, m), 4,42-4,64 (2H, m), 7,00-7,04 (1H, m), 7,26-7,43 (10H, m), 7,54-7,66 (2H, m), 8,19 (1H, s), 9,82 (1H, s)

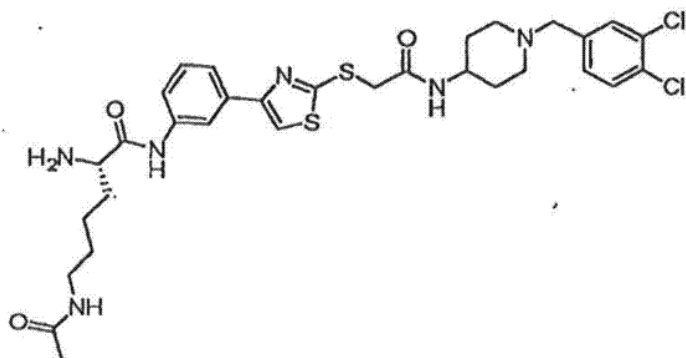
Ejemplo 106



Síntesis de (4-[3-(O-(terc-butil)-L-tirosilamino)fenil]tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (400 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (540 mg) del Ejemplo 101 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,28-1,44 (2H, m), 1,52-1,86 (11H, m), 2,02-2,14 (2H, m), 2,50-2,63 (2H, m), 2,88-2,99 (1H, m), 3,05-3,14 (1H, m), 3,28 (2H, dd, $J=13,4, 15,5$ Hz), 3,69-3,84 (2H, m), 3,94 (2H, dd, $J=15,5, 19,9$ Hz), 6,74 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,01-7,08 (3H, m), 7,27-7,33 (3H, m), 7,39 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,52-7,57 (1H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 7,92 (1H, s), 9,20 (1H, s)

Ejemplo 107

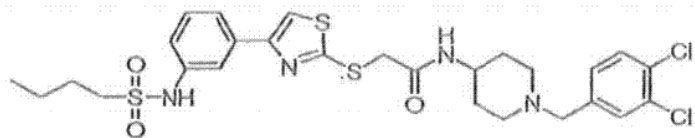
5 Síntesis de 4-[3-(N'-acetil-L-lisilamino)fenil]tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (450 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (600 mg) del Ejemplo 102 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,33-1,73 (7H, m), 1,76-1,87 (2H, m), 1,90-2,01 (4H, m), 2,03-2,14 (2H, m), 2,43-2,56 (2H, m), 3,22-3,34 (4H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 3,73-3,87 (1H, m), 3,91 (2H, s), 5,64 (1H, s ancho), 7,04 (1H, dd, $J=1,8, 8,1$ Hz), 7,30-7,47 (5H, m), 7,55-7,64 (2H, m), 8,22 (1H, s), 9,67 (1H, s)

Ejemplo 108

15



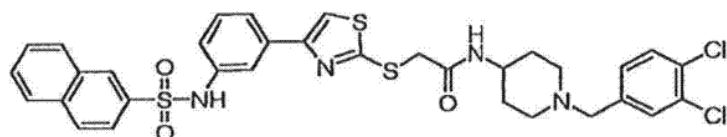
Síntesis de 4-[3-(butanosulfonamidafenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

20 El compuesto del título (400 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y cloruro de butanosulfonilo (260 μL) mediante un método similar al del Ejemplo 45.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,87 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,32-1,50 (4H, m), 1,76-1,89 (4H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,55-2,64 (2H, m), 3,12 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,33 (2H, s), 3,28-3,70 (1H, m), 3,89 (2H, s), 7,07 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,28-7,45 (6H, m), 7,60 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,79 (1H, s)

Ejemplo 109

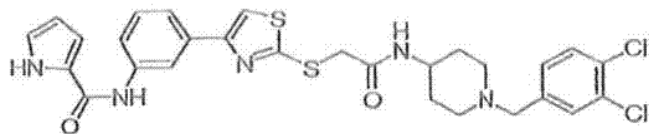
30



Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(2-naftalenosulfonamida)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título (460 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y cloruro de 2-naftalenosulfonilo (450 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 45.

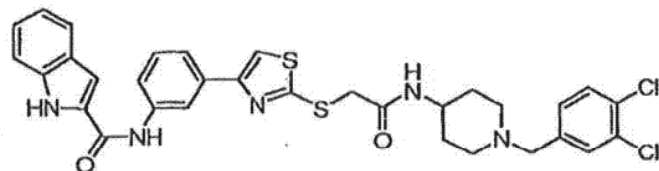
35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,32-1,44 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,54-2,59 (2H, m), 3,32 (2H, s), 3,71-3,85 (1H, m), 3,79 (2H, s), 7,05 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,22-7,36 (5H, m), 7,49-7,69 (5H, m), 7,76-7,90 (4H, m), 8,41 (1H, s)

Ejemplo 110

5 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(pirrol-2-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

El compuesto del título (430 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y ácido pirrol-2-carboxílico (130 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

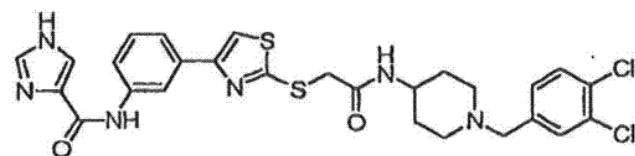
10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,35-1,70 (2H, m), 1,70-1,73 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,55-3,60 (1H, m), 3,99 (2H, s), 6,16-6,18 (1H, m), 6,96-6,98 (1H, m), 7,09-7,12 (1H, m), 7,24-7,27 (1H, m), 7,38 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,54-7,62 (2H, m), 7,81-7,84 (1H, m), 7,94 (1H, s), 8,20-8,23 (2H, m), 9,83 (1H, s), 11,66 (1H, s ancho)

Ejemplo 111

20 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(indol-2-carboxiamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

El compuesto del título (440 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y ácido indol-2-carboxílico (193 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

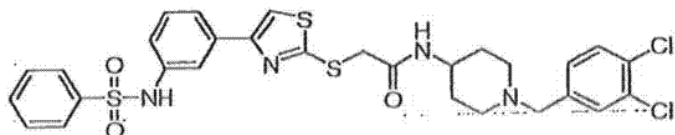
25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,35-1,47 (2H, m), 1,80-1,84 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,48-2,52 (2H, m), 3,24 (2H, s), 3,77-3,86 (1H, m), 3,92 (2H, s), 6,99 (1H, dd, $J=1,8, 8,2$ Hz), 7,07 (1H, m), 7,16-7,21 (1H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,43-7,48 (3H, m), 7,60-7,71 (3H, m), 8,09 (1H, s), 8,27 (1H, s ancho), 9,32 (1H, s)

Ejemplo 112

30 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(4-imidazolcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

35 El residuo obtenido a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y ácido imidazol-4-carboxílico (135 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54 se purificó mediante HPLC (Develosil C30-UG-5, 0,05% de TFA acuoso:acetonitrilo 2:8-0:10) para proporcionar el compuesto del título (180 mg) en forma de un sólido blanco amorfo.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,28-1,47 (2H, m), 1,78-1,83 (2H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 3,22 (2H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 3,92 (2H, s), 6,99 (1H, dd, $J=1,8, 8,1$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,38-7,49 (3H, m), 7,57-7,68 (3H, m), 7,73 (1H, s), 8,32 (1H, s), 9,21 (1H, s), 11,08 (1H, s ancho)

Ejemplo 113

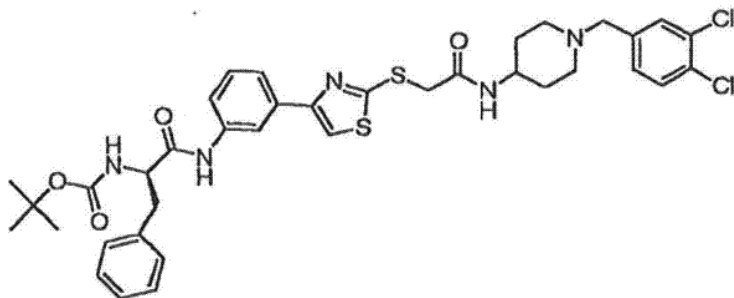
45

Síntesis de 4-(3-bencenosulfonamidafenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (170 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y cloruro de bencenosulfonilo (253 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 45.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,34-1,47 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,53-2,68 (2H, m), 3,37 (2H, s), 3,76-3,85 (1H, m), 3,83 (2H, s), 7,08 (1H, dd, J=1,8, 8,1 Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,26-7,44 (6H, m), 7,47-7,63 (5H, m), 7,77-7,82 (2H, m)

Ejemplo 114 (no según la invención)

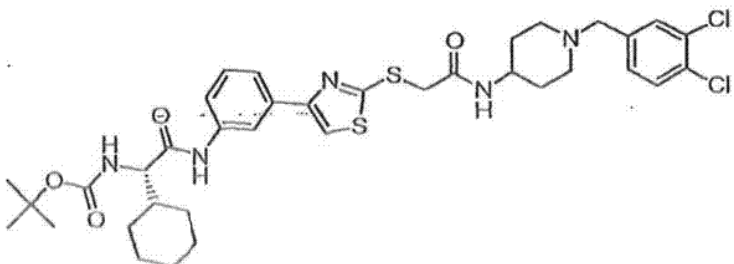


Síntesis de 4-(3-[N-(terc-butoxicarbonil)-D-fenilalanilamino]feniltiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (710 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo amorfo a partir del producto (510 mg) del Ejemplo 35 y N-(terc-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (265 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

ESI-MS (m/z): 754

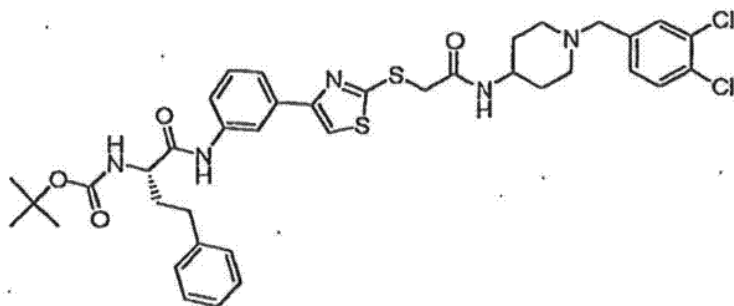
Ejemplo 115 (no según la invención)



Síntesis de 4-(3-[N-(terc-butoxicarbonil)-L-2-ciclohexilglicilamino]feniltiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (741 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo amorfo a partir del producto (510 mg) del Ejemplo 35 y N-(terc-butoxicarbonil)-L-2-ciclohexilglicina (257 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

ESI-MS (m/z): 746

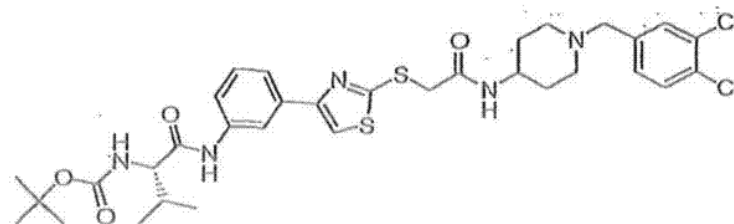
Ejemplo 116 (no según la invención)

5 Síntesis de (4-{3-[N-(tert-butoxycarbonyl)-L-homofenilalanilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (699 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo amorfo a partir del producto (510 mg) del Ejemplo 35 y N-(tert-butoxycarbonyl)-L-homofenilalanina (279 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

10

ESI-MS (m/z): 768

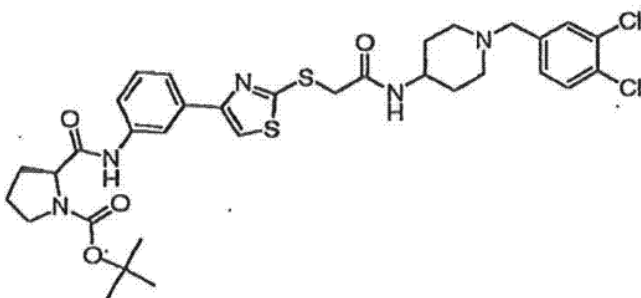
Ejemplo 117 (no según la invención)

15

Síntesis de (4-{3-[N-(tert-butoxycarbonyl)-L-valilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

20 El compuesto del título (670 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo amorfo a partir del producto (510 mg) del Ejemplo 35 y N-(tert-butoxycarbonyl)-L-valina (217 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

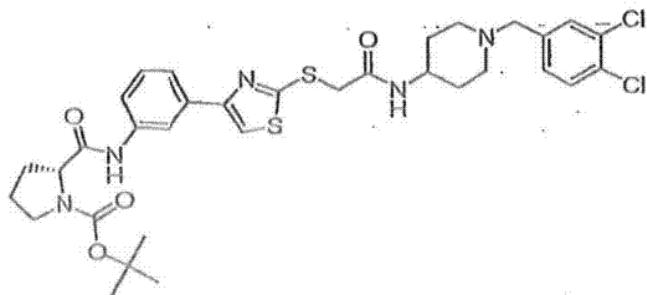
ESI-MS (m/z): 706

Ejemplo 118 (no según la invención)

30 Síntesis de (4-{3-[N-(tert-butoxycarbonyl)-L-prolilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (521 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo amorfo a partir del producto (510 mg) del Ejemplo 35 y N-(tert-butoxycarbonyl)-L-prolina (215 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

35 ESI-MS (m/z): 704

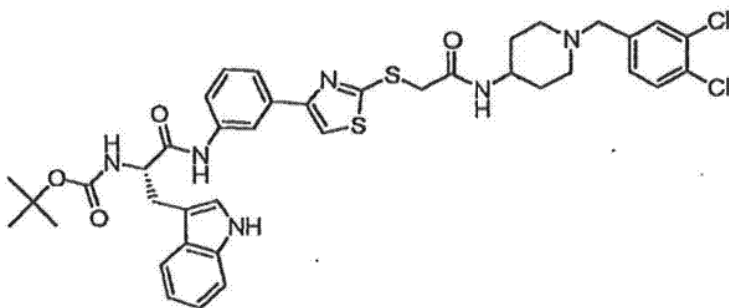
Ejemplo 119 (no según la invención)

5 Síntesis de (4-{3-[N-(terc-butoxicarbonil)-D-prolilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (628 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo amorfo a partir del producto (510 mg) del Ejemplo 35 y N-(terc-butoxicarbonil)-D-prolina (215 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

10

ESI-MS (m/z): 704

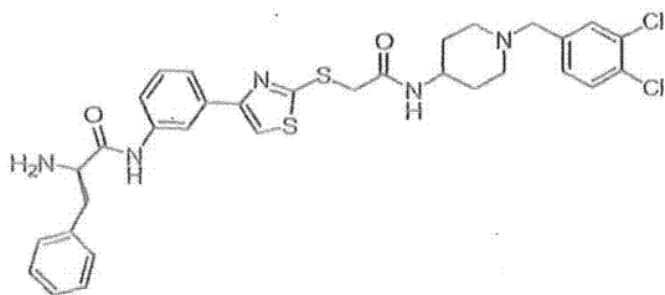
Ejemplo 120 (no según la invención)

15

Síntesis de (4-{3-[N-(terc-butoxicarbonil)-L-triptofilamino]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

20 El compuesto del título (486 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo amorfo a partir del producto (510 mg) del Ejemplo 35 y N-(terc-butoxicarbonil)-L-triptófano (304 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

ESI-MS (m/z): 793

Ejemplo 121

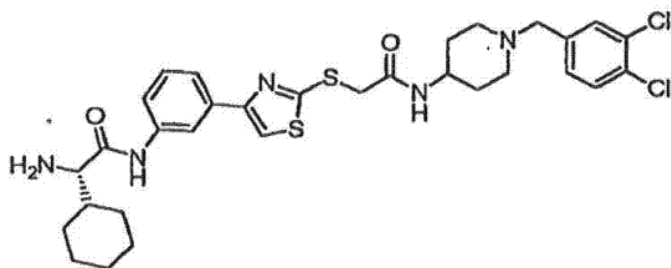
30

Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(D-fenilalanilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

El compuesto del título (381 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (570 mg) del Ejemplo 114 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

ESI-MS (m/z): 654

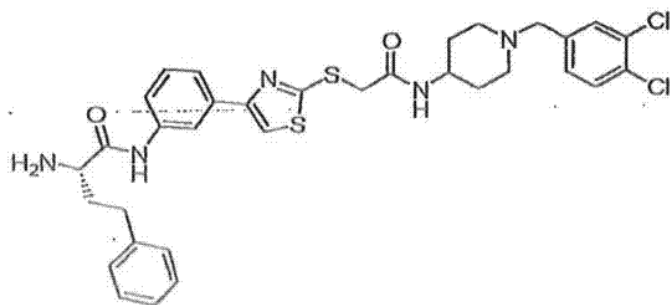
35

Ejemplo 122

5 Síntesis de {4-[3-(L-2-ciclohexilglicilamino)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (343 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (595 mg) del Ejemplo 115 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

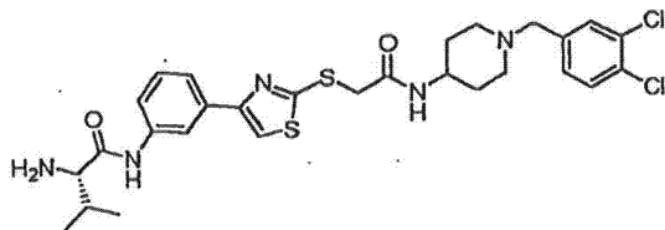
10 ESI-MS (m/z): 646

Ejemplo 123

15 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(L-homofenilalanilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

El compuesto del título (345 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (569 mg) del Ejemplo 116 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

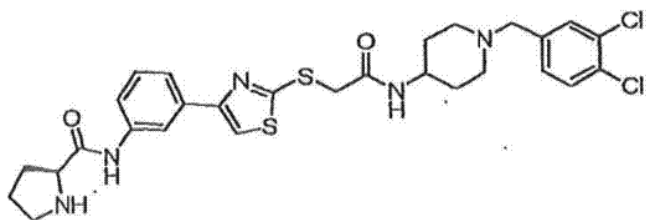
20 ESI-MS (m/z): 668

Ejemplo 124

25 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(L-valilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

30 El compuesto del título (139 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (521 mg) del Ejemplo 117 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

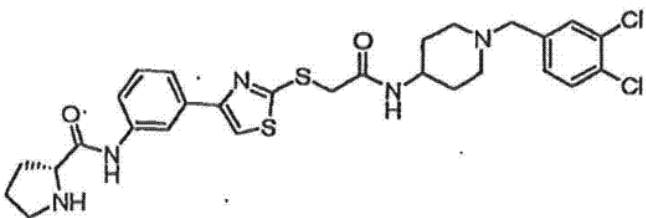
ESI-MS (m/z): 606

Ejemplo 125

5 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(L-prolilamino)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título (246 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (361 mg) del Ejemplo 118 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

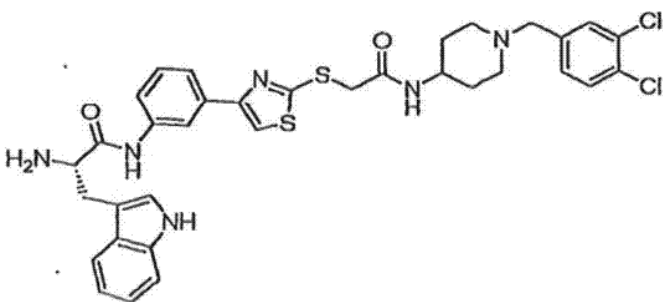
10 ESI-MS (m/z): 604

Ejemplo 126

15 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(D-prolilamino)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título (153 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (438 mg) del Ejemplo 119 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

20 ESI-MS (m/z): 604

Ejemplo 127

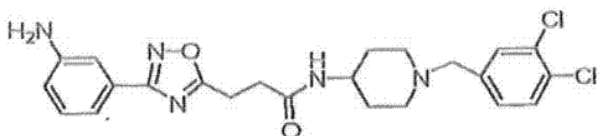
25 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(L-triptofilamino)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

30 El compuesto del título (129 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo amorfo a partir del producto (338 mg) del Ejemplo 120 mediante un método similar al del Ejemplo 59.

ESI-MS (m/z): 693

Ejemplo 128 (no según la invención)

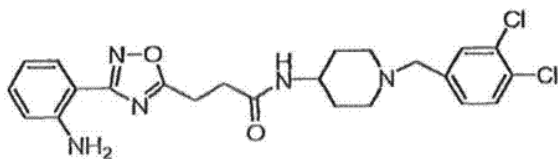
35



Síntesis de 3-[3-(3-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]propanamida

Se sometió a reflujo al producto (2,0 g) del Ejemplo de Síntesis 20 de Material de Partida, cloruro amónico (1,2 g), hierro en polvo (0,8 g), THF (10 mL), metanol (10 mL) y agua (10 mL) durante 3 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con calentamiento, y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=80:1-40:1) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g) en forma de cristales blancos.

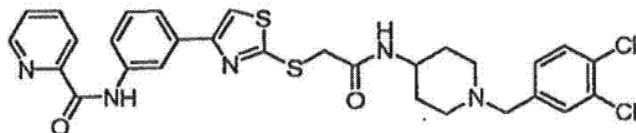
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,31-1,50 (2H, m), 1,62-1,76 (2H, m), 1,91-2,11 (2H, m), 2,60-2,82 (4H, m), 3,14 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 3,43 (2H, s), 3,48-3,67 (1H, m), 5,39 (2H, s), 6,67-6,78 (1H, m), 7,05-7,27 (3H, m), 7,28 (1H, dd, $J=8,1, 1,8$ Hz), 7,50-7,67 (2H, m), 7,89-8,00 (1H, m)

Ejemplo 129 (no según la invención)

Síntesis de 3-[3-(2-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]propanamida

Se sometió a reflujo al producto (1,0 g) del Ejemplo de Síntesis 21 de Material de Partida, cloruro amónico (0,6 g), hierro en polvo (0,4 g), THF (5 mL), metanol (5 mL) y agua (5 mL) durante 3 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con calentamiento, y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=80:1-40:1) para proporcionar el compuesto del título (0,1 g) en forma de cristales blancos.

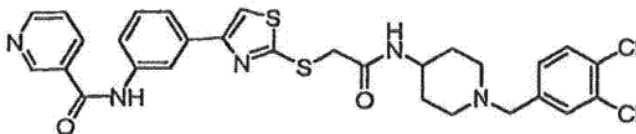
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,15-1,36 (2H, m), 1,42-1,65 (2H, m), 1,71-1,98 (2H, m), 2,17-2,65 (6H, m), 3,26 (2H, s), 3,32-3,61 (1H, m), 6,80-6,92 (1H, m), 7,05-7,20 (2H, m), 7,21-7,32 (1H, m), 7,33-7,49 (3H, m), 7,51-7,80 (3H, m)

Ejemplo 130

Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(piridin-2-ilcarboxiamida)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

Se disolvió el producto (500 mg) del Ejemplo 35 y ácido picolínico (245 mg) en tetrahidrofurano (10 mL), y se añadió trietilamina (140 μL) y cianofosfonato de dietilo (180 μL) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera saturada, y después una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=100:1-20:1) para proporcionar el compuesto del título (480 mg) en forma de un sólido blanco amorfo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,35-1,48 (2H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,41-2,53 (2H, m), 3,22 (2H, s), 3,77-3,87 (2H, m), 3,93 (2H, s), 6,99 (1H, dd, $J=1,8, 8,2$ Hz), 7,28 (2H, s), 7,42-7,53 (4H, m), 7,65 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,74-7,79 (1H, m), 7,93 (1H, dt, $J=1,8, 7,7$ Hz), 8,31 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 8,40 (1H, t, $J=1,8$ Hz), 8,60-8,64 (1H, m), 10,15 (1H, s)

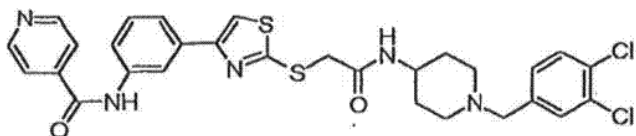
Ejemplo 131

Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(piridin-3-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título (540 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y ácido nicotínico (245 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 130.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,37-1,51 (2H, m), 1,74-1,86 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,50-2,63 (2H, m), 3,30 (2H, s), 3,74-3,87 (1H, m), 3,90 (2H, s), 7,01-7,06 (1H, m), 7,30-7,37 (3H, m), 7,42-7,49 (3H, m), 7,62-7,74 (2H, m), 8,20-8,28 (2H, m), 8,36 (1H, s ancho), 8,76-8,81 (1H, m), 9,14 (1H, d, $J=1,8$ Hz)

Ejemplo 132

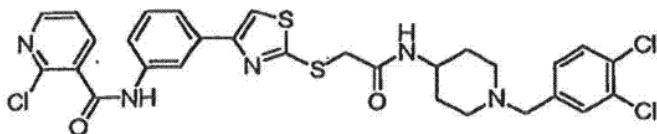


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(3-isonicotinoilaminofenil)tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título (410 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y ácido isonicotínico (245 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 130.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,38-1,50 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,48-2,59 (2H, m), 3,28 (2H, s), 3,73-3,86 (1H, m), 3,91 (2H, s), 7,01-7,07 (1H, m), 7,30-7,35 (3H, m), 7,46 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,69-7,78 (3H, m), 8,23 (1H, s), 8,39 (1H, s ancho), 8,87-8,86 (2H, m)

Ejemplo 133

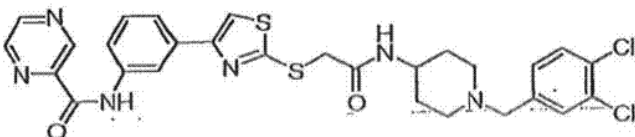


Síntesis de (4-[3-(2-cloronicotinoilamino)fenil]tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (440 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y ácido 2-cloronicotínico (234 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 130.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,35-1,47 (2H, m), 1,67-1,76 (2H, m), 1,97-2,08 (2H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 3,40 (2H, s), 3,51-3,62 (1H, m), 4,01 (2H, s), 7,23 (1H, dd, $J=1,8, 8,1$ Hz), 7,40-7,48 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,71 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,90-7,95 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,23 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 8,44 (1H, s), 8,82 (1H, t, $J=1,8$ Hz), 8,94 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 9,32 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 10,77 (1H, s)

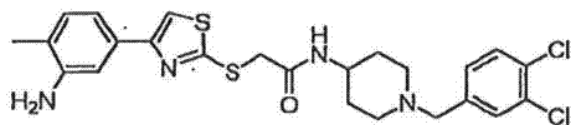
Ejemplo 134



Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(3-pirazinacarboxiamidafenil)tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título (330 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y ácido pirazinacarboxílico (184 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 130.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,32-1,46 (2H, m), 1,67-1,77 (2H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 2,64-2,70 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,50-3,63 (1H, m), 3,99 (2H, s), 7,27 (1H, dd, $J=1,8, 8,1$ Hz), 7,43 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,57-7,60 (2H, m), 7,67-7,73 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,09 (1H, dd, $J=1,8, 7,5$ Hz), 8,20 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 8,26 (1H, s), 8,54 (1H, dd, $J=1,8, 8,1$ Hz), 10,73 (1H, s)

Ejemplo 135

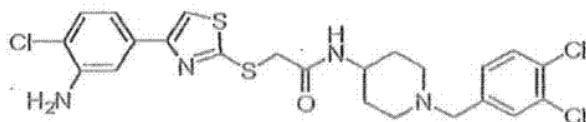
5 Síntesis de [4-(3-amino-4-metilfenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (5,6 g) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (6,8 g) del Ejemplo de Síntesis 26 de Material de Partida y hierro reducido (4 g) mediante un método similar al del Ejemplo 128.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,35-1,47 (2H, m), 1,66-1,76 (2H, m), 1,98-2,07 (5H, m), 2,64-2,70 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,50-3,61 (1H, m), 3,96 (2H, s), 4,89 (2H, s ancho), 6,95 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,03 (2H, dd, $J=1,6, 7,5$ Hz), 7,18 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=1,8, 8,1$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,72 (1H, s), 8,20 (1H, d, $J=7,5$ Hz)

Ejemplo 136

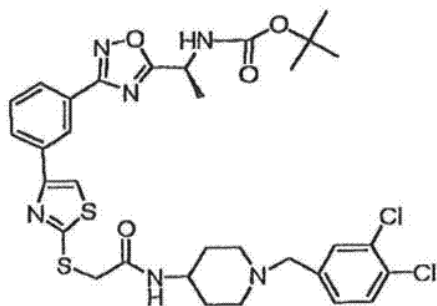
15



Síntesis de [4-(3-amino-4-clorofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

20 El compuesto del título (460 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (680 mg) del Ejemplo de Síntesis 25 de Material de Partida y hierro reducido (370 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 128.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,34-1,46 (2H, m), 1,67-1,75 (2H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,63-2,72 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,48-3,59 (1H, m), 3,97 (2H, s), 5,42 (2H, s), 7,09 (1H, dd, $J=2,0, 8,2$ Hz), 7,21-7,32 (2H, m), 7,39 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,51-7,60 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,19-8,23 (1H, m)

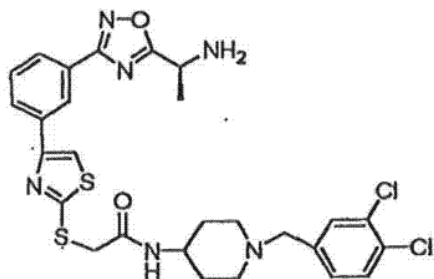
Ejemplo 137 (no según la invención)

30

Síntesis de (S)-(4-{3-[5-(1-terc-butoxicarbonilaminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

35 El producto bruto obtenido a partir del producto (0,5 g) del Ejemplo 97 y N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina (0,17 g) mediante un método similar al del Ejemplo 54 en presencia de dioxano (30 mL) y tamices moleculares de 4 A (1,5 g) se sometió a reflujo durante 3 hrs, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroforno:metanol=80:1-40:1) para proporcionar el compuesto del título (0,49 g) en forma de un sólido blanco amorfo.

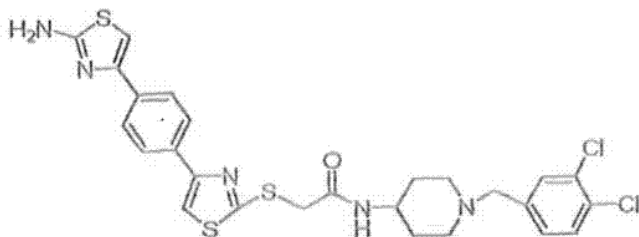
40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,32-1,53 (11H, m), 1,53 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,75-1,80 (2H, m), 1,96-2,15 (2H, m), 2,63-2,81 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,50-3,67 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,91-5,08 (1H, m), 7,27 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,51-7,72 (3H, m), 7,75-7,89 (1H, m), 7,97 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 8,15 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 8,20 (1H, s), 8,25-8,82 (1H, m), 8,52 (1H, s)

Ejemplo 138

- 5 Síntesis de fumarato de (S)-(4-(3-[5-(1-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El aceite obtenido a partir del producto (0,4 g) del Ejemplo 137 mediante un método similar al del Ejemplo 59 se trató con ácido fumárico en acetona para proporcionar el compuesto del título (0,3 g) en forma de cristales blancos.

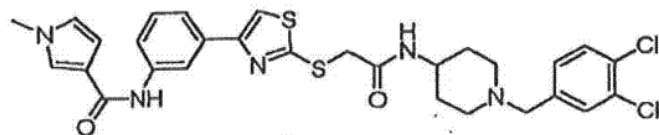
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,31-1,57 (2H, m), 1,53 (3H, d, J=6,9 Hz), 1,68-1,81 (2H, m), 2,00-2,13 (2H, m), 2,62-2,80 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,50-3,65 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,40 (1H, q, J=6,9 Hz), 6,62 (2H, s), 7,28 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,48-7,71 (3H, m), 7,99 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,15 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,20 (1H, s), 8,24-8,32 (1H, m), 8,55 (1H, s)

Ejemplo 139

- 20 Síntesis de 4-[4-(2-aminotiazol-4-il)fenil]tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (11 mg) se obtuvo en forma de un polvo marrón a partir del producto (0,5 g) del Ejemplo de Síntesis 28 de Material de Partida y tiourea mediante un método similar al del Ejemplo 1.

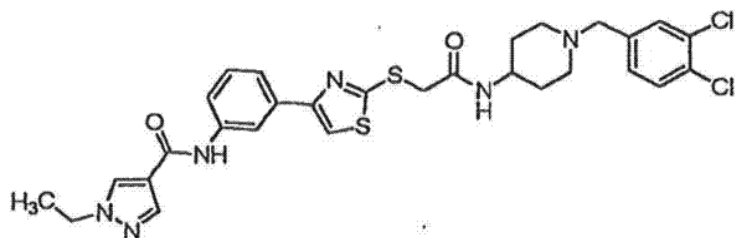
- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,38-1,47 (2H, m), 1,70-1,74 (2H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 2,66-2,69 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,54-3,58 (1H, m), 4,02 (2H, s), 7,09 (3H, m), 7,28 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,51 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,94 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,02 (1H, s), 8,25 (1H, d, J=6,9 Hz)

Ejemplo 140

- 30 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(1-metilpirrol-3-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

35 El compuesto del título (441 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y ácido 1-metilpirrol-3-carboxílico (150 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

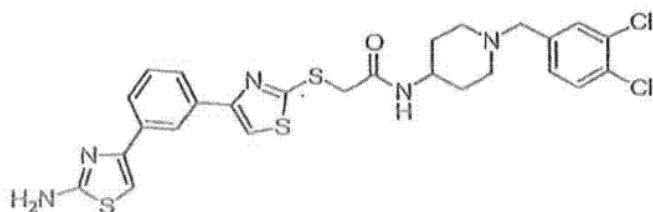
- 40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,34-1,48 (2H, m), 1,67-1,76 (2H, m), 1,97-2,06 (2H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,49-3,63 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,07-6,11 (1H, m), 6,99-7,03 (1H, m), 7,05-7,09 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J=8,2, -1,9 Hz), 7,36 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,50 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,56 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,57-7,63 (1H, m), 7,70-7,76 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,18-8,25 (2H, m), 9,82 (1H, s)

Ejemplo 141

5 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(1-etilpirazol-4-ilcarboxiamida)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título (0,36 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (1,8 g) del Ejemplo 35 y ácido 1-etilpirazol-4-ilcarboxílico (0,5 g) mediante un método similar al del Ejemplo 54.

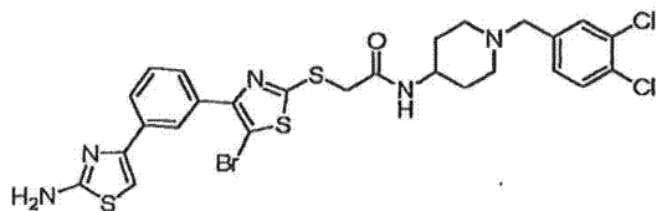
10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,37-1,53 (2H, m), 1,44 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,74-1,77 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,66-2,70 (2H, m), 3,47 (2H, s), 3,57-3,66 (1H, m), 4,05 (2H, s), 4,22 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J=8,2$, 1,7 Hz), 7,42 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 7,49 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,54 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,65-7,67 (1H, m), 7,84-7,87 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,25-8,27 (2H, m), 8,43 (1H, s), 9,96 (1H, s)

Ejemplo 142

20 Síntesis de 4-[3-(2-aminotiazol-4-il)fenil]tiazol-2-iltio-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (86 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo de Síntesis 35 de Material de Partida y tiourea mediante un método similar al del Ejemplo 1.

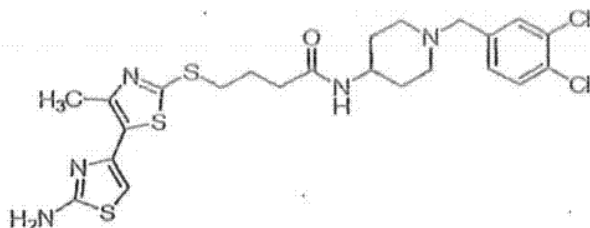
25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,42-1,53 (2H, m), 1,76-1,79 (2H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,70-2,74 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,59-3,65 (1H, m), 4,07 (2H, s), 7,18 (3H, s), 7,33 (1H, dd, $J=8,2$, 1,8 Hz), 7,49 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,63 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,84 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,88 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 8,09 (1H, s), 8,30 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 8,41 (1H, s)

Ejemplo 143

30 Síntesis de 4-[3-(2-aminotiazol-4-il)fenil]-5-bromotiazol-2-iltio-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

35 El compuesto del título (33 mg), así como el compuesto del Ejemplo 142, se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (500 mg) del Ejemplo de Síntesis 35 de Material de Partida y tiourea mediante un método similar al del Ejemplo 1.

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,38-1,46 (2H, m), 1,70-1,75 (2H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,71-2,75 (2H, m), 3,47 (2H, s ancho), 3,58-3,62 (1H, m), 3,99 (2H, s), 7,08-7,11 (3H, m), 7,30 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,47 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,56-7,62 (2H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 7,83-7,86 (1H, m), 8,24 (1H, d ancho), 8,29 (1H, t, $J=1,5$ Hz)

Ejemplo 144

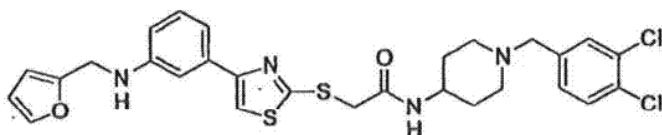
5 Síntesis de 4-[5-(2-aminotiazol-4-il)-4-metiltiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida

El compuesto del título (0,47 g) se obtuvo en forma de un sólido marrón amorfo a partir del producto (1 g) del Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y tiourea mediante un método similar al del Ejemplo 1.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,33-1,43 (2H, m), 1,68-1,71 (2H, m), 1,88-2,05 (4H, m), 2,20 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,46 (3H, s), 2,69-2,73 (2H, m), 3,15 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,44 (2H, s), 3,50-3,54 (1H, m), 6,67 (1H, s), 7,20 (2H, s), 7,28 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,57 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,79 (1H, d, J=7,5 Hz)

Ejemplo 145

15

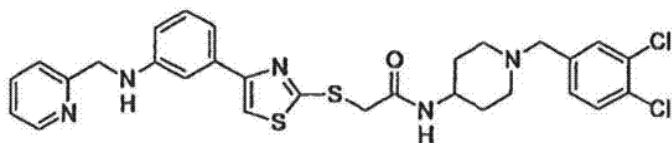


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(2-furilmetilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

20 El producto (254 mg) del Ejemplo 35 y furfural (41 μL) se suspendieron en diclorometano (5 mL), y se añadió ácido acético (29 μL) y triacetoxiborohidruro sódico (212 mg) a la suspensión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de un disolvente mezclado de acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (260 mg) en forma de un polvo amarillo.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,30-1,46 (2H, m), 1,62-1,78 (2H, m), 1,91-2,08 (2H, m), 2,57-2,70 (2H, m), 3,40 (2H, s), 3,51-3,55 (1H, m), 3,96 (2H, s), 4,27 (1H, d, J=5,7 Hz), 6,14 (1H, m), 6,29-6,35 (2H, m), 6,60-6,02 (1H, m), 7,09-7,11 (2H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,49-7,56 (3H, m), 7,83 (1H, s), 8,18 (1H, d, J=6,9 Hz)

30

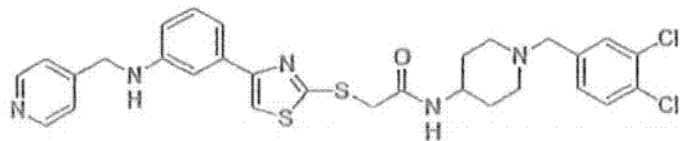
Ejemplo 146

35 Síntesis de hidrocloreto de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(2-piridilmetilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

Se obtuvo una base libre del compuesto del título a partir del producto (508 mg) del Ejemplo 35 y 2-piridinacetaldehído (48 μL) mediante un método similar al del Ejemplo 145. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo a la disolución. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (306 mg) en forma de un polvo ligeramente amarillo.

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,74-1,99 (4H, m), 2,89-3,10 (2H, m), 3,04-3,38 (2H, m), 3,77-3,81 (1H, m), 3,99 (2H, s), 4,26 (2H, s), 4,78 (2H, s), 6,58-6,62 (1H, m), 7,15-7,24 (3H, m), 7,62-7,66 (1H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 7,84-8,00 (5H, m), 8,42-8,46 (1H, m), 8,60 (1H, d, J=7,2 Hz), 8,78-8,82 (1H, m), 11,30 (1H, s ancho)

45

Ejemplo 147

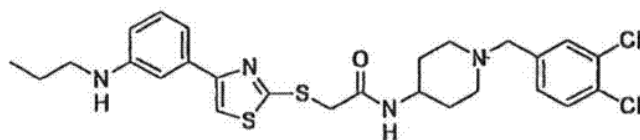
5 Síntesis de hidrocloreto de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(4-piridilmetilamino)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título (385 mg) se obtuvo en forma de un polvo ligeramente amarillo a partir del producto (508 mg) del Ejemplo 35 y 4-piridinacetaldehído (48 μ L) mediante un método similar al del Ejemplo 146.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,77-1,96 (4H, m), 2,83-3,04 (2H, m), 3,05-3,33 (2H, m), 3,73-3,77 (1H, m), 3,96 (2H, s), 4,23 (2H, s), 4,67 (2H, s), 6,46-6,50 (1H, m), 7,09-7,16 (3H, m), 7,61 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,81-8,85 (1H, m), 7,94-8,02 (3H, m), 8,31 (1H, s), 8,60 (1H, d, J=7,2 Hz), 8,83 (2H, d, J=6,3 Hz), 11,38 (1H, s ancho)

Ejemplo 148

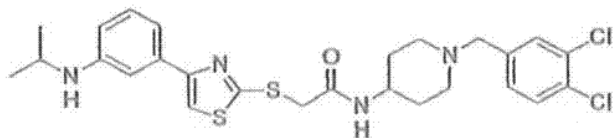
15



Síntesis de hidrocloreto de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(3-propilaminofenil)tiazol-2-iltio]acetamida

20 El compuesto del título (115 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (254 mg) del Ejemplo 35 y propionaldehído (40 μ L) mediante un método similar al del Ejemplo 146.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 0,95 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,66 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,78-1,96 (4H, m), 2,90-3,07 (2H, m), 3,15-3,34 (5H, m), 4,01 (2H, s), 4,25 (2H, s), 7,05-7,19 (1H, m), 7,34-7,43 (1H, m), 7,59-7,62 (2H, m), 7,72-7,75 (2H, m), 7,96 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,01 (1H, s), 8,59 (1H, d, J=7,2 Hz), 11,00 (1H, s ancho)

Ejemplo 149

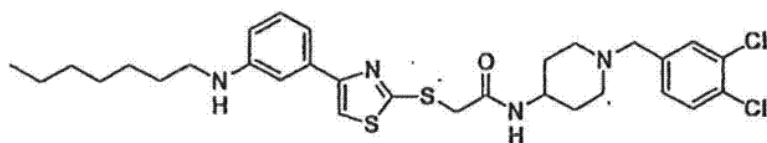
30 Síntesis de hidrocloreto de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(2-propilamino)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título (265 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (254 mg) del Ejemplo 35 y acetona (40 μ L) mediante un método similar al del Ejemplo 146.

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,29 (6H, d, J=6,3 Hz), 1,78-1,92 (4H, m), 2,90-3,06 (2H, m), 3,28-3,32 (2H, m), 3,68-3,85 (2H, m), 4,03 (2H, s), 4,25 (2H, s), 7,50-7,74 (4H, m), 7,98-8,16 (4H, m), 8,66 (1H, d, J=7,5 Hz), 11,17 (1H, s ancho)

Ejemplo 150

40

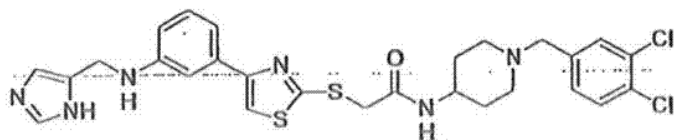


Síntesis de hidrocloreto de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(3-heptilaminofenil)tiazol-2-iltio]acetamida

45 El compuesto del título (120 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (254 mg) del Ejemplo 35 y heptanal (77 μ L) mediante un método similar al del Ejemplo 146.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 0,80 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 0,98-1,48 (10H, m), 1,56-2,03 (6H, m), 2,84-3,04 (2H, m), 3,05-3,34 (3H, m), 3,64-3,82 (1H, m), 4,00 (2H, s), 4,23 (2H, s), 7,31-8,08 (8H, m), 8,64 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 8,01 (1H, s), 8,59 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 11,50 (1H, s ancho)

5 Ejemplo 151

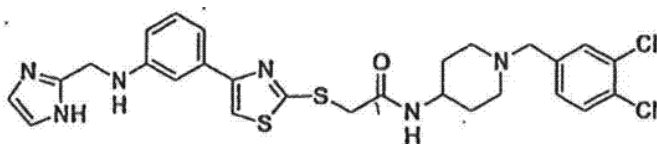


10 Síntesis de dihidrocloruro de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(imidazol-4-il-metilamino)fenil]tiazol-2-il-tio}acetamida

El compuesto del título (239 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (507 mg) del Ejemplo 35 y 4-imidazolcarbaldehído (96 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 146.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,76-2,18 (4H, m), 2,9.1-3,20 (2H, m), 3,22-3,38 (2H, m), 3,69-3,88 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,27 (2H, s), 4,46 (2H, s), 6,72-6,77 (1H, m), 7,15-7,42 (3H, m), 7,56-7,77 (3H, m), 7,91-8,03 (2H, m), 8,68 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 9,07 (1H, s), 11,31-11,58 (1H, s ancho), 14,38-14,62 (1H, s ancho), 14,70-15,04 (1H, s ancho)

20 Ejemplo 152

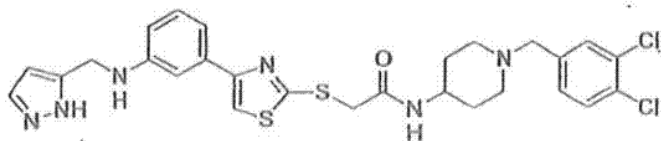


25 Síntesis de dihidrocloruro de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(imidazol-2-il-metilamino)fenil]tiazol-2-il-tio}acetamida

El compuesto del título (107 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (507 mg) del Ejemplo 35 y 2-imidazolcarbaldehído (96 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 146.

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,76-2,13 (4H, m), 2,88-3,20 (2H, m), 3,21-3,38 (2H, m), 3,68-3,87 (1H, m), 4,01 (2H, s), 4,26 (2H, s), 4,72 (2H, s), 6,57-6,70 (1H, m), 7,09-7,33 (3H, m), 7,50-7,78 (4H, m), 8,00 (2H, s), 8,64 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 11,22-11,52 (1H, s ancho), 13,18-13,45 (2H, s ancho)

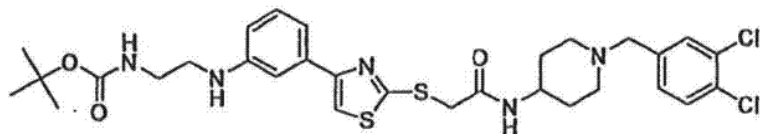
35 Ejemplo 153



40 Síntesis de hidrocloreuro de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(pirazol-3-il-metilamino)fenil]tiazol-2-il-tio}acetamida

El compuesto del título (317 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (507 mg) del Ejemplo 35 y 3-pirazolcarbaldehído (96 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 146.

45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,78-2,10 (4H, m), 2,90-3,38 (4H, m), 3,69-3,88 (1H, m), 4,01 (2H, s), 4,26 (2H, s), 4,46 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,92-7,00 (1H, m), 7,22-7,38 (1H, m), 7,47 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 7,55-7,69 (2H, m), 7,70-7,80 (2H, m), 7,94-8,03 (2H, m), 8,60 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 11,01-11,35 (1H, s ancho)

Ejemplo 154 (no según la invención)

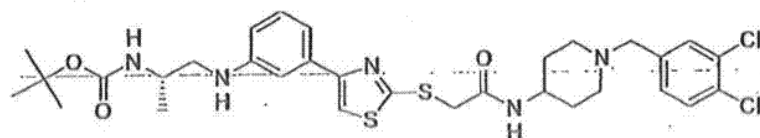
5 Síntesis de {4-[3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetilamino)-fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El residuo obtenido a partir del producto (508 mg) del Ejemplo y terc-butoxicarbonilaminoacetaldehído (159 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 145 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (325 mg) en forma de un sólido blanco amorfo.

ESI-MS (m/z): 650

Ejemplo 155 (no según la invención)

15



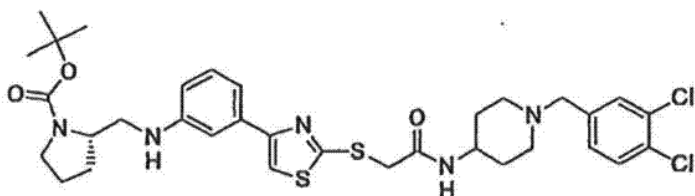
20 Síntesis de (S)-{4-[3-(2-terc-butoxicarbonilamino-2-metiletilamino)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

20

El compuesto del título (526 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (508 mg) del Ejemplo 35 y terc-butoxicarbonilalanin-aldehído (173 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 154.

ESI-MS (m/z): 664

25

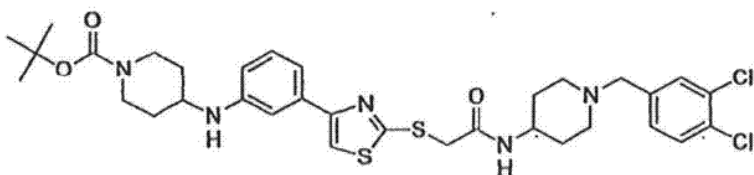
Ejemplo 156 (no según la invención)

30 Síntesis de (S)-{4-[3-(N-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-ilmetilamino)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (665 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (508 mg) del Ejemplo 35 y terc-butoxicarbonilprolin-aldehído (187 μL) mediante un método similar al del Ejemplo 154.

35

ESI-MS (m/z): 690

Ejemplo 157 (no según la invención)

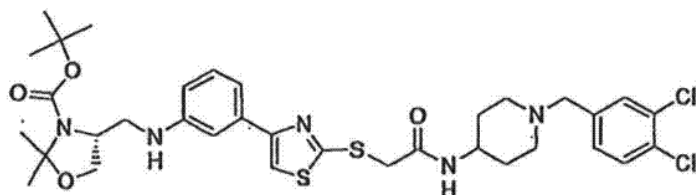
40

Síntesis de 4-[3-(N-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il-amino)fenil]tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (634 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (508 mg) del Ejemplo 35 y 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidinona (199 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 154.

ESI-MS (m/z): 690

Ejemplo 158 (no según la invención)

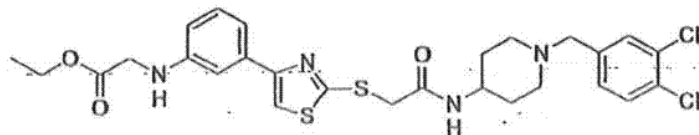


Síntesis de (R)-4-[3-(3-terc-butoxicarbonil-2,2-dimetiloxazolidin-4-ilmetilamino)fenil]tiazol-2-iltio)-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (639 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (508 mg) del Ejemplo 35 y N-terc-butoxicarbonil-2,2-dimetiloxazolidin-4-aldehído (216 μ L) mediante un método similar al del Ejemplo 154.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,41 (6H, s), 1,46 (9H, s), 1,50-1,53 (2H, m), 1,63-1,78 (2H, m), 1,93-2,09 (2H, m), 2,58-2,71 (2H, m), 2,88-3,04 (1H, m), 3,41 (2H, s), 3,46-3,62 (1H, m), 3,78-4,07 (6H, m), 6,04-6,13 (1H, m), 6,59-6,69 (1H, m), 7,02-7,16 (2H, m), 7,20-7,32 (2H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 7,81-7,90 (1H, m), 8,09-8,21 (1H, m)

Ejemplo 159

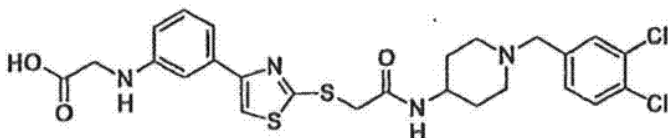


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(3-etoxicarbonilmetilaminofenil)tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título (615 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (1,02 g) del Ejemplo 35 y una disolución (1,0 g) de glioxilato de etilo en tolueno mediante un método similar al del Ejemplo 154.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,20 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,36-1,46 (2H, m), 1,70-1,73 (2H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 2,65-2,69 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,50-3,64 (1H, m), 3,94 (2H, d, J=6,3 Hz), 3,98 (2H, s), 6,03 (1H, t, J=6,3 Hz), 6,53-6,56 (1H, m), 7,10-7,15 (3H, m), 7,26-7,29 (1H, m), 7,51-7,58 (2H, m), 7,86 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=7,5 Hz)

Ejemplo 160

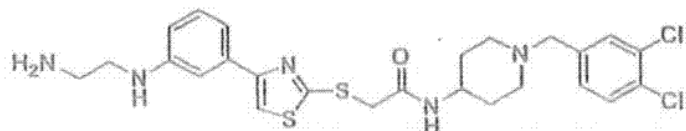


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(3-carboximetilaminofenil)tiazol-2-iltio]acetamida

El producto (515 mg) del Ejemplo 159 se suspendió en un disolvente mezclado de metanol (2 mL), tetrahidrofurano (2 mL) y una disolución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/L (2 mL), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico conc., y se añadió salmuera saturada. La mezcla se extrajo con un disolvente mezclado de cloroformo-metanol. El extracto se secó, y el disolvente se evaporó. Se añadió acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (456 mg) en forma de un polvo rosado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,49-1,67 (2H, m), 1,73-1,89 (2H, m), 2,32-2,51 (2H, m), 2,80-2,99 (2H, m), 3,56-3,81 (1H, m), 3,86 (2H, s), 3,99 (2H, s), 6,50-6,60 (1H, m), 7,08-7,21 (3H, m), 7,39 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,66 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 7,86 (1H, s), 8,31 (1H, d, $J=7,5$ Hz)

5 Ejemplo 161

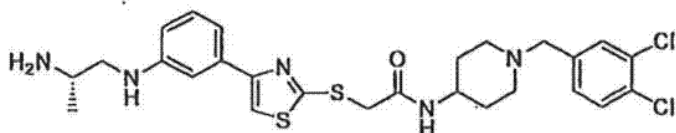


Síntesis de dihidrocloruro de 4-[3-(2-aminoetilamino)fenil]tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

10 El producto (238 mg) del Ejemplo 154 se disolvió en acetato de etilo (1 mL), y se añadió una disolución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,55 mL) a la disolución con refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 hrs, y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (201 mg) en forma de un polvo blanco.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,76-1,97 (4H, m), 2,91-3,09 (4H, m), 3,12-3,49 (4H, m), 3,69-3,88 (1H, m), 4,01 (2H, s), 4,26 (2H, d, $J=4,5$ Hz), 6,64-6,76 (1H, m), 7,15-7,40 (3H, m), 7,56-7,68 (1H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 7,90-8,09 (2H, m), 8,13-8,28 (3H, s ancho), 8,62 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 11,09-11,38 (1H, s ancho)

20 Ejemplo 162



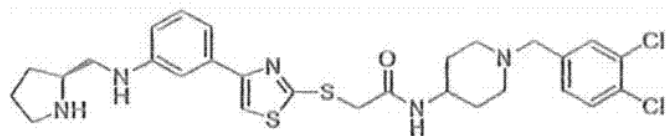
25 Síntesis de dihidrocloruro de (S)-[4-(3-(2-amino-2-metil-etilamino)fenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (437 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (462 mg) del Ejemplo 155 mediante un método similar al del Ejemplo 161.

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,28 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,78-1,96 (4H, m), 2,90-3,09 (2H, m), 3,11-3,48 (5H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,26 (2H, d, $J=3,9$ Hz), 6,61-6,70 (1H, m), 7,09-7,36 (3H, m), 7,55-7,66 (1H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 7,93-7,99 (2H, m), 8,14-8,27 (3H, s ancho), 8,63 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 11,09-11,39 (1H, s ancho)

Ejemplo 163 (no según la invención)

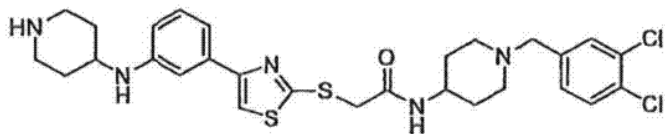
35



40 Síntesis de dihidrocloruro de (S)-[4-(3-(pirrolidin-2-il-metilamino)fenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (645 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (665 mg) del Ejemplo 156 mediante un método similar al del Ejemplo 161.

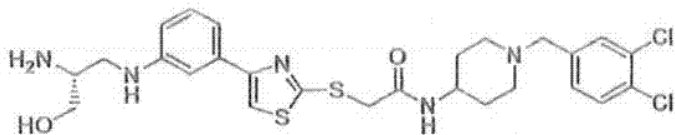
45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,64-2,18 (8H, m), 2,91-3,58 (8H, m), 3,64-3,90 (2H, m), 4,02 (2H, s), 4,27 (2H, d, $J=4,8$ Hz), 6,67-6,75 (1H, m), 7,12-7,38 (3H, m), 7,53-7,68 (1H, m), 7,69-7,77 (1H, m), 7,92-8,00 (2H, m), 8,61 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 9,13-9,31 (1H, s ancho), 9,54-9,71 (1H, s ancho), 11,17-11,39 (1H, s ancho)

Ejemplo 164 (no según la invención)

- 5 Síntesis de dihidrocloruro de [4-(3-(piperidin-4-il-amino)fenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (544 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (634 mg) del Ejemplo 157 mediante un método similar al del Ejemplo 161.

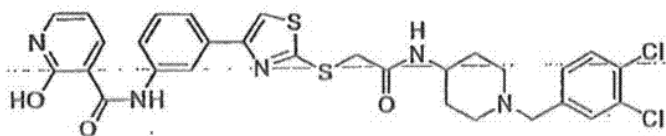
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,50-2,18 (8H, m), 2,81-3,40 (8H, m), 3,69-3,86 (2H, m), 4,02 (2H, s), 4,26 (2H, d, $J=4,5$ Hz), 6,96-7,12 (1H, m), 7,28-7,42 (1H, m), 7,45-7,79 (4H, m), 7,89-8,00 (2H, m), 8,68 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 8,86-9,06 (1H, s ancho), 9,10-9,29 (1H, s ancho), 11,10-11,35 (1H, s ancho)

15 **Ejemplo 165**

- 20 Síntesis de dihidrocloruro de (R)-[4-(3-(2-amino-3-hidroxiopropilamino)fenil)-tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El producto (639 mg) del Ejemplo 158 se disolvió en metanol (3 mL), y se añadió ácido clorhídrico conc. (1 mL) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y el residuo obtenido se disolvió en etanol (1 mL). Se añadió una disolución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (1,5 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (322 mg) en forma de un polvo blanco.

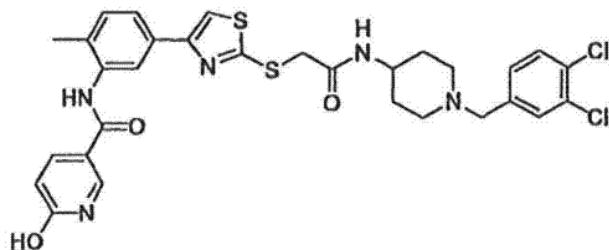
- 30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-2,12 (4H, m), 2,89-3,09 (2H, m), 3,11-3,45 (5H, m), 3,58-3,89 (3H, m), 4,01 (2H, s), 4,26 (2H, d, $J=4,8$ Hz), 6,61-6,71 (1H, m), 7,10-7,39 (3H, m), 7,55-7,68 (1H, m), 7,70-7,77 (1H, m), 7,93-8,01 (2H, m), 8,09-8,31 (3H, s ancho), 8,62 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 11,08-11,37 (1H, s ancho)

35 **Ejemplo 166**

Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(2-hidroxipiridin-3-ilcarboxiamida)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

- 40 El residuo obtenido a partir del producto (500 mg) del Ejemplo 35 y ácido 2-hidroxinicotínico (275 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 130 se purificó mediante HPLC (Develosil C30-UG-5, 0,05% de TFA acuoso:acetonitrilo 2:8-0:10) para proporcionar el compuesto del título (90 mg) en forma de un polvo blanco.

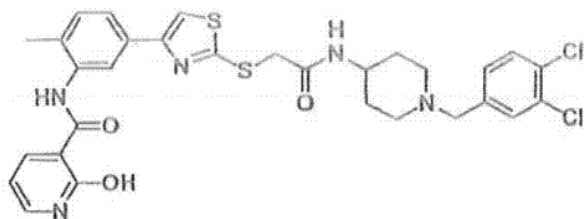
- 45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,30-1,43 (2H, m), 1,62-1,72 (2H, m), 1,91-2,02 (2H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 3,32-3,60 (3H, m), 3,95 (2H, s), 6,50-6,56 (1H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,31 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,44 (1H, s), 7,48-7,52 (1H, m), 7,62 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,69 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,69-7,79 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,15-8,19 (1H, m), 8,40-8,44 (1H, m), 12,25 (1H, s)

Ejemplo 167

5 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(2-hidroxi piridin-5-ilcarboxiamida)-4-metilfenil]tiazol-2-iltio}acetamida

El compuesto del título (160 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (300 mg) del Ejemplo 135 y ácido 6-hidroxi nicotínico (275 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 130.

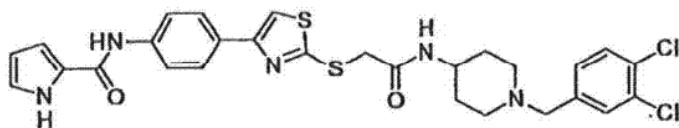
10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,31-1,50 (2H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,62-2,70 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,48-3,63 (1H, m), 3,98 (2H, s), 6,38-6,43 (1H, m), 7,24-7,34 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,54-7,59 (1H, m), 7,72-7,76 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,95-7,99 (1H, m), 8,16-8,23 (2H, m), 9,74 (1H, s), 12,08 (1H, s ancho)

Ejemplo 168

20 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(2-hidroxi piridin-3-ilcarboxiamida)-4-metilfenil]tiazol-2-iltio}acetamida

El residuo obtenido a partir del producto (300 mg) del Ejemplo 135 y ácido 2-hidroxi nicotínico (275 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 130 se purificó mediante HPLC (Develosil C30-UG-5, 0,05% de TFA acuoso:acetonitrilo 2:8 - 0:10) para proporcionar el compuesto del título (30 mg) en forma de un polvo blanco.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,37-1,48 (2H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 1,97-2,07 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,61-2,68 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,46-3,64 (1H, m), 3,98 (2H, s), 6,55-6,61 (1H, m), 7,23-7,32 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,54-7,61 (2H, m), 7,82-7,86 (1H, m), 7,89 (1H, s), 8,18-8,22 (1H, m), 8,45-8,50 (1H, m), 8,83 (1H, s), 12,26 (1H, s)

Ejemplo 169

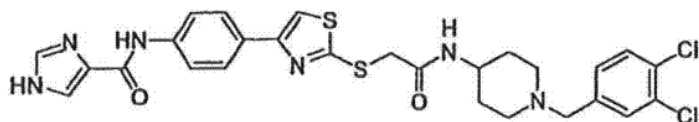
35 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[4-(pirrol-2-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

Se disolvió ácido pirrol-2-carboxílico (130 mg) en dioxano (2 mL), y se añadió HCl 4 M/dioxano (290 μL) a la disolución. Después se añadió cloruro de tionilo (420 μL) y una cantidad catalítica de dimetilformamida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en piridina (5 mL). El producto (500 mg) del Ejemplo 6 se añadió a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 hrs. El disolvente se evaporó a presión reducida y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con salmuera saturada y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de cloroformo/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (0,5 g) en forma de un polvo blanco.

40

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,36-1,49 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 2,63-2,71 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,51-3,67 (1H, m), 4,00 (2H, s), 6,16-6,20 (1H, m), 6,97-6,99 (1H, m), 7,00-7,10 (1H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,49-7,58 (2H, m), 7,82 (2H, d, $J=9,0$ Hz), 7,88-7,94 (3H, m), 8,24 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 9,85 (1H, s), 11,68 (1H, s ancho)

5 Ejemplo 170

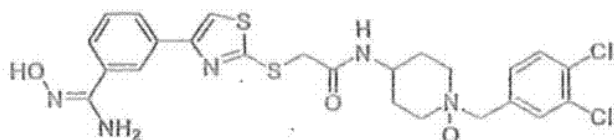


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[4-(4-imidazolcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

10 El compuesto del título (1,5 g) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (1,5 g) del Ejemplo 6 y ácido imidazol-4-carboxílico (0,4 g) mediante un método similar al del Ejemplo 169.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,36-1,48 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 2,63-2,71 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,50-3,62 (1H, m), 4,00 (2H, s), 7,28 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,80-8,02 (7H, m), 8,24 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 9,93 (1H, s), 12,67 (1H, s ancho)

Ejemplo 171



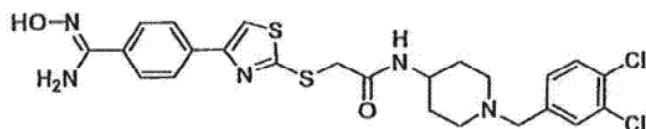
20 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]-[4-[3-(N^2 -hidroxiimidino)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

25 El producto (130 mg) del Ejemplo 97 se disolvió en diclorometano (10 mL), y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (56 mg) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs, y se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con cloroformo, después se lavó con salmuera saturada y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se cristalizó a partir de cloroformo para proporcionar el compuesto del título (90 mg) en forma de un polvo blanco.

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,62-1,68 (2H, m), 2,51-2,65 (2H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,30-3,39 (2H, m), 3,60-3,71 (1H, m), 3,98 (2H, s), 4,33 (2H, s), 5,65 (2H, s), 7,37-7,44 (1H, m), 7,51-7,59 (2H, m), 7,65-7,69 (1H, m), 7,78-7,88 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,39-8,43 (1H, m), 12,09 (1H, s)

Ejemplo 172

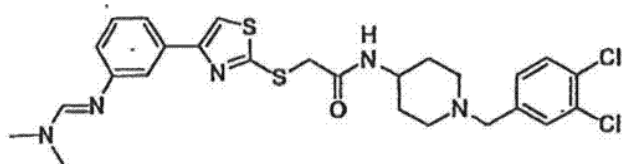
35



Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[4-(N^2 -hidroxiimidino)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

40 El compuesto del título (0,3 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir del producto (2 g) del Ejemplo de Síntesis 32 de Material de Partida mediante un método similar al del Ejemplo 97.

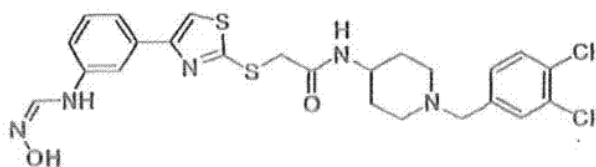
45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,36-1,50 (2H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,63-2,71 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,50-3,61 (1H, m), 4,01 (2H, s), 5,84 (2H, s), 7,27 (1H, dd, $J=1,9, 8,2$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,74 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,94 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 8,05 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 9,67 (1H, s)

Ejemplo 173

5 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(dimetilaminometileno)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

El producto (0,5 g) del Ejemplo 35 se disolvió en tolueno (20 mL), y se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetal (160 μ L) a la disolución. La mezcla se agitó durante 5 hrs. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo, después se lavó con salmuera saturada, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se cristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (150 mg) en forma de un polvo blanco.

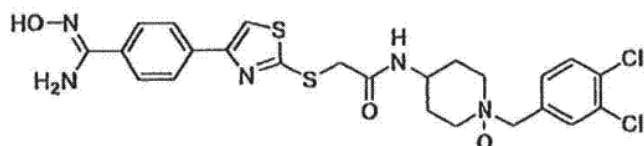
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,35-1,50 (2H, m), 1,67-1,75 (2H, m), 1,96-2,08 (2H, m), 2,63-2,72 (2H, m), 2,91 (3H, s ancho), 3,00 (3H, s ancho), 3,42 (2H, s), 3,49-3,61 (1H, m), 4,00 (2H, s), 6,85-6,90 (1H, m), 7,21-7,29 (2H, m), 7,45-7,61 (4H, m), 7,77 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,24 (1H, d, J=7,2 Hz)

Ejemplo 174

20 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-[3-(hidroxiiminometileno)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

El producto (100 mg) del Ejemplo 173 se disolvió en metanol (10 mL), y se añadió hidrocloreto de hidroxiamina (15 mg) a la disolución. La mezcla se agitó durante 30 hrs. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se extrajo con cloroformo, después se lavó con salmuera saturada, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=100:1-20:1) para proporcionar el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido blanco amorfo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,36-1,50 (2H, m), 1,63-1,77 (2H, m), 1,96-2,10 (2H, m), 2,60-2,71 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,49-3,63 (1H, m), 4,01 (2H, s), 7,09-7,33 (3H, m), 7,40-7,62 (4H, m), 7,72 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,16-8,22 (1H, m), 8,53-8,65 (1H, m), 9,89 (1H, s)

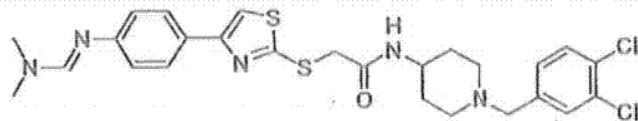
Ejemplo 175

35 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]-[4-[4-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título (0,19 g) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (0,16 g) del Ejemplo de Síntesis 34 de Material de Partida mediante un método similar al del Ejemplo 97.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,55-1,63 (2H, m), 2,05-2,24 (2H, m), 2,73-2,86 (2H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,59-3,75 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,28 (2H, s), 5,86 (2H, s ancho), 7,53 (1H, dd, J=1,3, 8,2), 7,63 (1H, d, J=8,2), 7,73 (2H, d, J=8,3), 7,88 (1H, d, J=1,3), 7,93 (2H, d, J=8,3), 7,93 (2H, d, J=8,3), 8,06 (1H, s), 8,51 (1H, d, J=7,4), 9,87 (1H, s)

45

Ejemplo 176

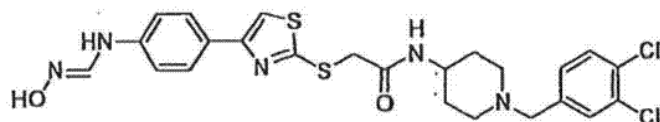
5 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[4-(dimetilaminometileno)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

El compuesto del título (0,4 g) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (0,5 g) del Ejemplo 6 mediante un método similar al del Ejemplo 173.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,32-1,50 (2H, m), 1,65-1,89 (2H, m), 1,94-2,09 (2H, m), 2,62-2,73 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,42 (2H, s), 3,48-3,83 (1H, m), 3,99 (2H, s), 6,90-7,00 (2H, m), 7,23-7,32 (1H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,70-7,90 (4H, m), 8,20-8,28 (1H, m)

Ejemplo 177

15



Síntesis de hidrocioruro de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[4-(hidroxiiminometileno)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

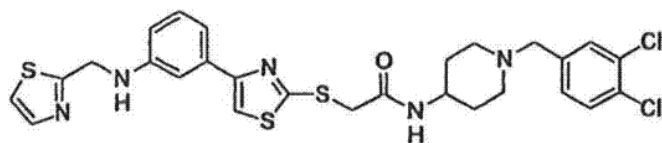
20

Se obtuvo N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[4-(hidroxiiminometileno)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida (0,15 g) en forma de un aceite amarillo pálido a partir del producto (0,2 g) del Ejemplo 176 mediante un método similar al del Ejemplo 174. Después el compuesto se disolvió en metanol (2 mL), y se añadió una disolución de 4 mol/L de ácido clorhídrico/acetato de etilo (68 μL) a la disolución. La mezcla se agitó durante 40 min. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,13 g) en forma de un polvo blanco.

25

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,64-2,02 (4H, m), 2,92-3,14 (2H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,68-3,83 (1H, m), 4,00 (2H, s), 4,25 (2H, s), 7,17-7,27 (2H, m), 7,49-7,61 (2H, m), 7,70-7,82 (4H, m), 7,86-7,91 (1H, m), 8,44-8,53 (1H, m), 8,63-8,77 (1H, m), 9,93 (1H, s)

30

Ejemplo 178

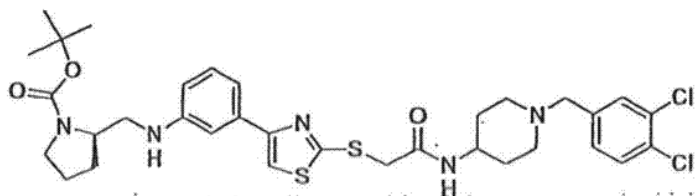
35 Síntesis de hidrocioruro de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida

El compuesto del título (224 mg) se obtuvo en forma de un polvo ligeramente amarillo a partir del producto (254 mg) del Ejemplo 35 y 2-tiazolcarbaldehído (51 μL) mediante un método similar al del Ejemplo 146.

40

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-2,12 (4H, m), 2,87-3,08 (2H, m), 3,10-3,37 (2H, m), 3,66-3,88 (1H, m), 4,00 (2H, s), 4,25 (2H, s), 4,69 (2H, s), 6,60 (1H, d, $J=6,9$ Hz), 7,12-7,35 (3H, m), 7,57-7,86 (5H, m), 7,89-8,01 (1H, m), 8,62 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 11,30 (1H, s ancho)

45 **Ejemplo 179** (no según la invención)

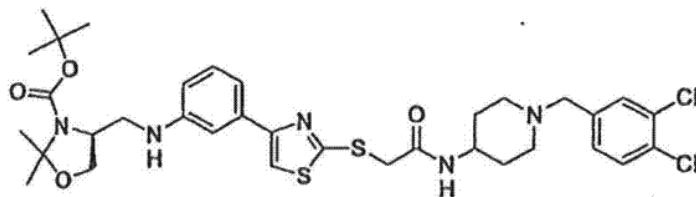


Síntesis de (R)-{4-[3-(N-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-ilmetilamino)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

- 5 El compuesto del título (302 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (254 mg) del Ejemplo 35 y (R)-terc-butoxicarbonilprolin-aldehído (94 μ L) mediante un método similar al del Ejemplo 154.

ESI-MS (m/z): 690

10 **Ejemplo 180** (no según la invención)

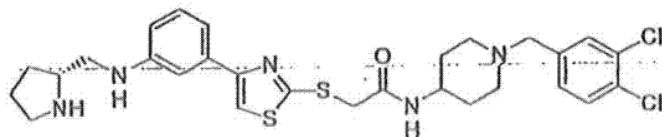


15 Síntesis de (S)-{4-[3-(3-terc-butoxicarbonil-2,2-dimetiloxazolidin-4-ilmetilamino)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (278 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco amorfo a partir del producto (254 mg) del Ejemplo 35 y (S)-N-terc-butoxicarbonil-2,2-dimetiloxazolidin-4-aldehído (108 μ L) mediante un método similar al del Ejemplo 154.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,41 (6H, s), 1,46 (9H, s), 1,50-1,53 (2H, m), 1,63-1,78 (2H, m), 1,93-2,09 (2H, m), 2,58-2,71 (2H, m), 2,88-3,04 (1H, m), 3,41 (2H, s), 3,46-3,62 (1H, m), 3,78-4,07 (6H, m), 6,04-6,13 (1H, m), 6,59-6,69 (1H, m), 7,02-7,16 (2H, m), 7,20-7,32 (2H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 7,81-7,90 (1H, m), 8,09-8,21 (1H, m)

25 **Ejemplo 181** (no según la invención)



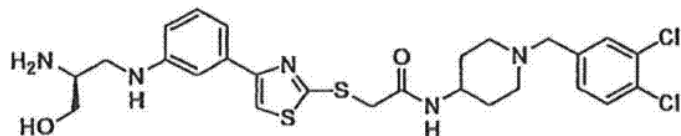
30 Síntesis de dihidrocloruro de (R)-[4-(3-(pirrolidin-2-ilmetilamino)fenil)-tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El producto (300 mg) del Ejemplo 179 se disolvió en un disolvente mezclado de ácido trifluoroacético (0,5 mL) y cloruro de metileno (0,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con cloroformo.

- 35 El extracto combinado se lavó con salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en etanol (1 mL), y se añadió una disolución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,5 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (224 mg) en forma de un polvo blanco.

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,64-2,18 (8H, m), 2,91-3,58 (8H, m), 3,64-3,90 (2H, m), 4,02 (2H, s), 4,27 (2H, d, J=4,8 Hz), 6,67-6,75 (1H, m), 7,12-7,38 (3H, m), 7,53-7,68 (1H, m), 7,69-7,77 (1H, m), 7,92-8,00 (2H, m), 8,61 (1H, d, J=7,5 Hz), 9,13-9,31 (1H, s ancho), 9,54-9,71 (1H, s ancho), 11,17-11,39 (1H, s ancho)

45 **Ejemplo 182**

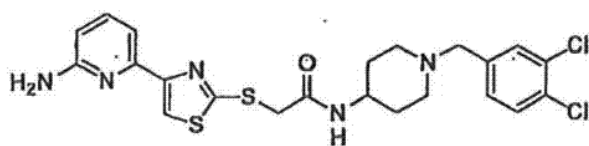


Síntesis de dihidrocloruro de (S)-[4-(3-(2-amino-3-hidroxiopropilamino)fenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El producto (275 mg) del Ejemplo 180 se disolvió en un disolvente mezclado de ácido trifluoroacético (0,5 mL) y agua (0,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con cloroformo. El extracto combinado se lavó con salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en etanol (0,5 mL), y se añadió una disolución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,3 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (42 mg) en forma de un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-2,12 (4H, m), 2,89-3,09 (2H, m), 3,11-3,45 (5H, m), 3,58-3,89 (3H, m), 4,01 (2H, s), 4,26 (2H, d, $J=4,8$ Hz), 6,61-6,71 (1H, m), 7,10-7,39 (3H, m), 7,55-7,68 (1H, m), 7,70-7,77 (1H, m), 7,93-8,01 (2H, m), 8,09-8,31 (3H, s ancho), 8,62 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 11,08-11,37 (1H, s ancho)

Ejemplo 183

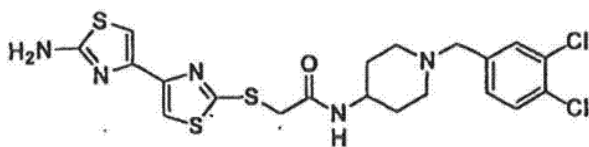


Síntesis de dihidrocloruro de [4-(6-aminopiridin-2-il)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El producto (230 mg) del Ejemplo de Síntesis 35 de Material de Partida se disolvió en dioxano (4 mL), y se añadió trietilamina (38 μL) y azida de difenilfosforilo (92 μL) a la disolución. La mezcla se agitó a 100 $^\circ\text{C}$ durante 1 hr. Se añadió agua (1 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 100 $^\circ\text{C}$ durante 3 hrs. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada. Después del secado, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (2 mL). Se añadió una disolución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (0,2 mL), y la disolución obtenida se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (128 mg) en forma de un polvo ligeramente amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-2,05 (4H, m), 2,87-3,08 (2H, m), 3,20-3,36 (2H, m), 3,68-3,81 (1H, m), 3,97 (2H, s), 4,24 (2H, s), 6,90-7,00 (1H, m), 7,45 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,59-7,60 (1H, m), 7,73 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,83-8,00 (2H, m), 8,39-8,58 (3H, s ancho), 8,67 (1H, s), 8,80 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 10,90 (1H, s ancho)

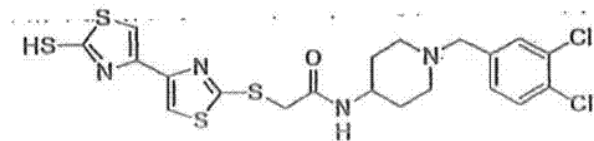
Ejemplo 184



Síntesis de [4-(2-aminotiazol-4-il)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

Se suspendió el producto (2,18 g) del Ejemplo de Síntesis 36 de Material de Partida y tiourea (339 mg) en etanol (20 mL). La suspensión se calentó a reflujo durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al residuo. La mezcla se extrajo con un disolvente mezclado de cloroformo-metanol. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (302 mg) en forma de un polvo ligeramente amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,32-1,48 (2H, m), 1,63-1,79 (2H, m), 1,92-2,08 (2H, m), 2,60-2,73 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,45-3,61 (1H, m), 3,95 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,09 (2H, s ancho), 7,22-7,30 (1H, m), 7,44-7,59 (3H, m), 8,17 (1H, d, $J=7,2$ Hz)

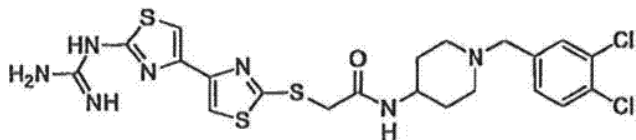
Ejemplo 185

5 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(2-mercaptotiazol-4-il)tiazol-2-iltio]acetamida

Se suspendió el producto (240 mg) del Ejemplo de Síntesis 36 de Material de Partida y tiocarbamato amónico (98 mg) en etanol (10 mL), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se calentó a reflujo durante 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con un disolvente mezclado de cloroforno-metanol. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (177 mg) en forma de un polvo marrón.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,43-1,69 (2H, m), 1,71-1,93 (2H, m), 2,84-3,06 (2H, m), 3,17-3,44 (2H, m), 3,52-3,88 (3H, m), 4,01 (2H, s), 7,33 (1H, s), 7,35-7,43 (1H, m), 7,56-7,77 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,35 (1H, d, J=6,3 Hz)

15

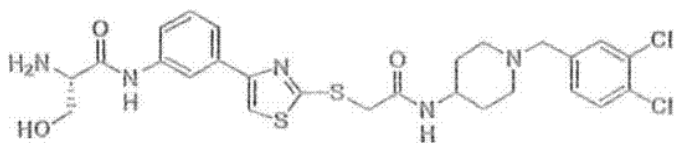
Ejemplo 186

20 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-(2-guanidintiazol-4-il)tiazol-2-iltio]acetamida

Se suspendió el producto (269 mg) del Ejemplo de Síntesis 36 de Material de Partida y guaniltiurea (59 mg) en etanol (2,5 mL), y la suspensión se calentó a reflujo durante 2,5 hrs. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (304 mg) en forma de un polvo ligeramente amarillo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,44-1,69 (2H, m), 1,76-1,94 (2H, m), 2,50-2,90 (2H, m), 2,91-3,18 (2H, m), 3,58-3,77 (1H, m), 4,01 (2H, s), 4,04 (2H, s), 7,25 (1H, s), 7,26-7,48 (5H, m), 7,58-7,78 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=6,3 Hz), 10,35 (1H, s ancho)

30

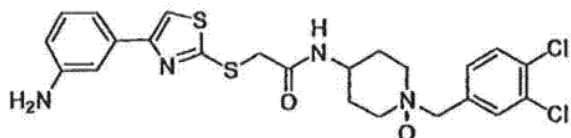
Ejemplo 187

35 Síntesis de (S)-{4-[3-(2-amino-3-hidroxiopropanoilamino)-fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida.

El residuo obtenido a partir del producto (1,78 g) del Ejemplo 35 y ácido N-terc-butoxicarbonil-(R)-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxílico (1,04 g) mediante un método similar al del Ejemplo 54 se trató mediante un método similar al del Ejemplo 182 para proporcionar el compuesto del título (80 mg) en forma de un sólido blanco amorfo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,38-1,49 (2H, m), 1,63-1,78 (2H, m), 1,93-2,10 (2H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,51-3,65 (7H, m), 4,01 (2H, s), 4,77-5,02 (1H, s ancho), 7,27 (1H, dd, J=1,9, 8,3 Hz), 7,34 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,51-7,64 (3H, m), 7,72-7,79 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,25 (1H, d, J=7,5 Hz)

45

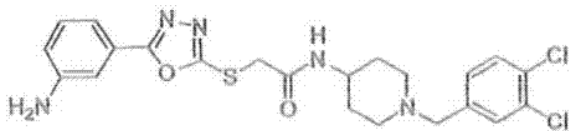
Ejemplo 188

Síntesis de [4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título (0,23 g) se obtuvo en forma de un polvo blanco a partir del producto (0,5 g) del Ejemplo 35 mediante un método similar al del Ejemplo 171.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,54-1,69 (2H, m), 2,07-2,22 (2H, m), 2,76-2,83 (2H, m), 3,23-3,40 (2H, m), 3,56-3,75 (1H, m), 3,94 (2H, s), 4,27 (2H, s), 5,18 (2H, s ancho), 6,50-6,58 (1H, m), 6,99-7,09 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,49-7,56 (1H, m), 7,59-7,67 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,37-8,44 (1H, m)

Ejemplo 189



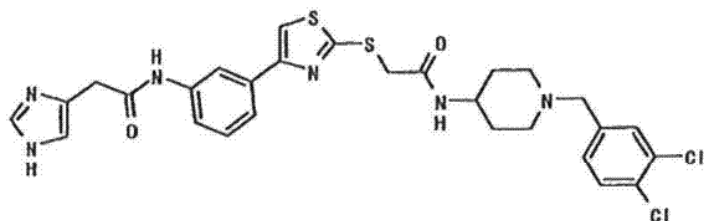
Síntesis de dihidrocloruro de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[5-(3-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio]acetamida

Se obtuvo una forma de base del compuesto del título (410 mg) en forma de un aceite amarillo pálido a partir del producto (203 mg) del Ejemplo de Síntesis 37 de Material de Partida mediante un método similar al del Ejemplo de Síntesis 25 de Material de Partida. A esto se le añadió ácido clorhídrico-acetato de etilo, y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido amorfo.

ESI-MS (m/z): 492 (M+1)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,90-2,00 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,07 (2H, s), 4,25 (2H, s), 7,10-7,15 (1H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,55-7,63 (1H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,60-8,63 (1H, m), 11,1-11,2 (4H, m)

Ejemplo 190

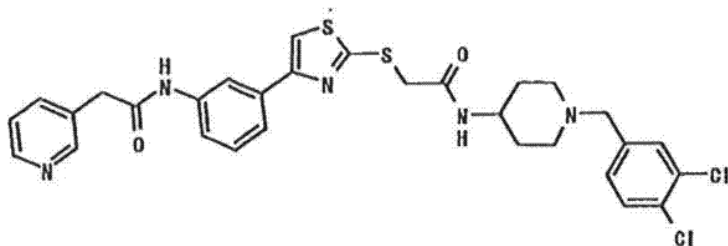


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-{3-(imidazol-4-ilacetamida)fenil}tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo 35 y ácido 4-imidazolacético mediante un método similar al del Ejemplo 54.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,36-1,47 (2H, m), 1,70-1,73 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,66-2,69 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,55-3,59 (1H, m), 3,59 (2H, s), 3,99 (2H, s), 6,93 (1H, s ancho), 7,26-7,38 (2H, m), 7,52-7,64 (5H, m), 7,93 (1H, s), 8,13-8,23 (2H, m), 10,19 (1H, s ancho)

Ejemplo 191

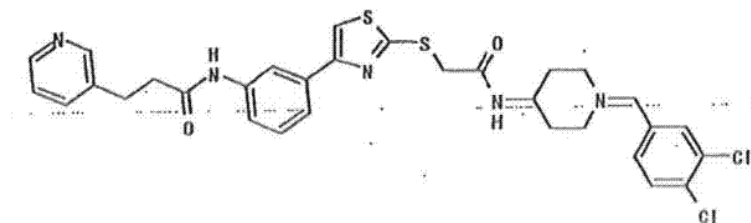


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-{3-(piridin-3-ilacetamida)fenil}tiazol-2-iltio]acetamida

El compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo 35 y ácido 3-piridinacético mediante un método similar al del Ejemplo 54.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,40-1,46 (2H, m), 1,70-1,74 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,66-2,69 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,50-3,58, (H, m), 3,37 (2H, s), 3,99 (2H, s), 7,28-7,39 (3H, m), 7,51-7,63 (4H, m), 7,72-7,78 (1H, m), 7,94 (1H, s), 8,14-8,32 (2H, m), 8,46-8,55 (2H, m), 10,37 (1H, s)

10 **Ejemplo 192**

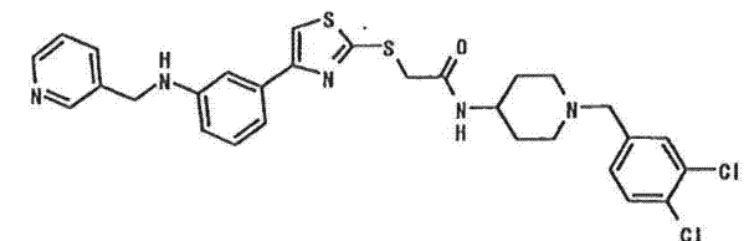


Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-{3-[3-(3-piridil)propionilamino]fenil}tiazol-2-iltio]acetamida

15 El compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo 35 y ácido 3-(3-piridin)butírico mediante un método similar al del Ejemplo 54.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,40-1,47 (2H, m), 1,71-1,74 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,66-2,71 (4H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,51-3,61 (1H, m), 4,00 (2H, s), 7,25-7,37 (4H, m), 7,51-7,67 (4H, m), 7,93 (1H, s), 8,10-8,23 (2H, m), 8,40-8,50 (2H, m), 10,04 (1H, m)

Ejemplo 193

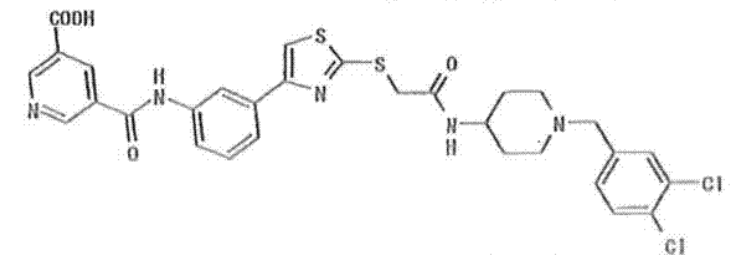


25 Síntesis de N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[4-{3-(piridin-3-ilmetilamino)fenil}tiazol-2-iltio]acetamida

30 El compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo 35 y 3-piridinacetaldehído mediante un método similar al del Ejemplo 146.

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,39-1,47 (2H, m), 1,70-1,73 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,65-2,69 (2H, m), 3,40 (2H, s), 3,50-3,60 (1H, m), 3,98 (2H, s), 4,35 (2H, d, $J=6,0$ Hz), 6,37 (1H, t, $J=6,0$ Hz), 6,57-6,58 (1H, m), 7,0-7,36 (5H, m), 7,51-7,58 (2H, m), 7,76-7,79 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,22-8,63 (3H, m)

Ejemplo 194



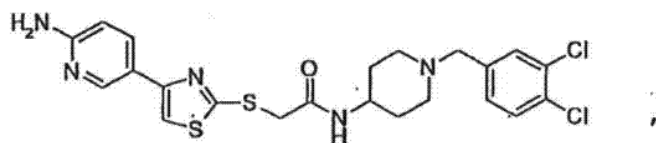
Síntesis de {4-[3-(5-carboxinicotinoil)aminofenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida

El compuesto del título se obtuvo a partir del producto del Ejemplo 35 y ácido 3,5-piridinadicarboxílico mediante un método similar al del Ejemplo 54.

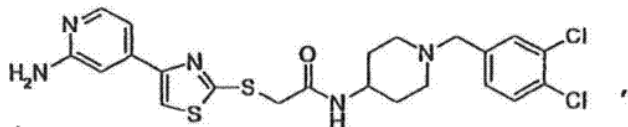
5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,42-1,48 (2H, m), 1,71-1,75 (2H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,67-2,71 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,50-3,60 (1H, m), 4,01 (2H, s), 7,25-7,85 (6H, m), 7,99 (1H, s), 8,22-8,30 (2H, m), 8,81 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 9,21-9,28 (2H, m), 10,71 (1H, s)

10 Los siguientes compuestos se sintetizan mediante los métodos mencionados en los Ejemplos anteriormente descritos, o mediante métodos análogos a los métodos anteriormente mencionados.

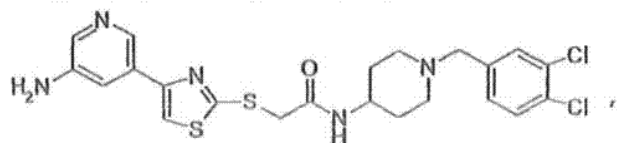
[4-(2-aminopiridin-5-il)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida:



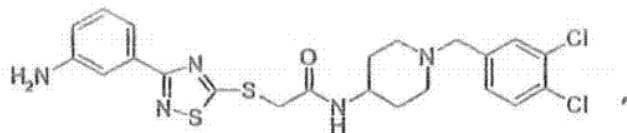
[4-(2-aminopiridin-4-il)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida:



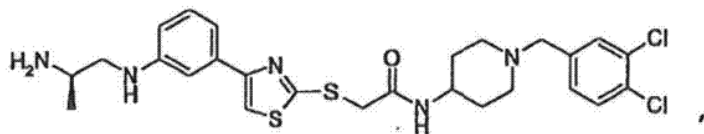
20 [4-(3-aminopiridin-5-il)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida:



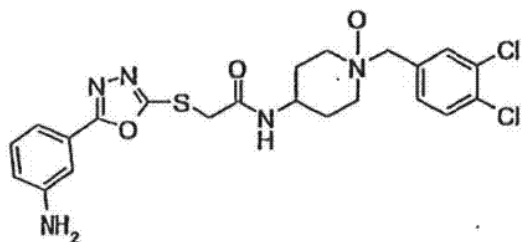
25 [3-(3-aminofenil)1,2,4-tiadiazol-5-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida:



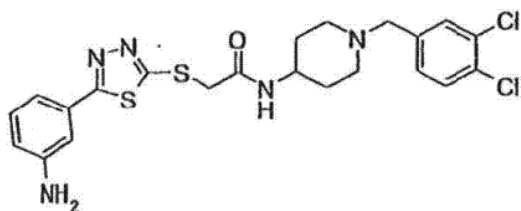
30 (R)-{4-[3-(2-amino-2-metil-etilamino)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida:



[2-(3-aminofenil)1,3,4-oxadiazol-5-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]acetamida:

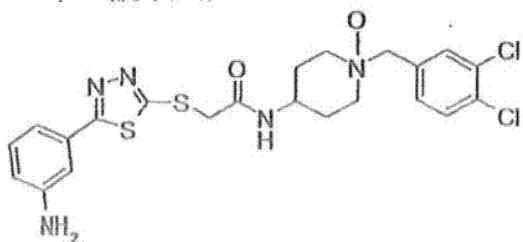


[2-(3-aminofenil)1,3,4-tiadiazol-5-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida:



, y

[2-(3-aminofenil)1,3,4-tiadiazol-5-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]acetamida:



10 Ejemplo Experimental 1: Ensayo de la actividad inhibidora de la unión entre quimiocinas y eosinófilos humanos

Se separaron los eosinófilos humanos de sangre periférica tratada con anticoagulantes de un sujeto sano mediante un método de selección negativa de CD16 (p.ej., J. Immunol. Methods, vol., 145, págs. 105-110, 1991). Se mezclaron los eosinófilos separados (2×10^5), 50 pmol/L de [125 I]-eotaxina (2000 Ci/mmol, fabricada por Amersham Pharmacia Biotech) y un compuesto de ensayo en 0,1 mL de un tampón de unión (50 mmol/L de HEPES, 1 mmol/L de CaCl_2 , 5 mmol/L de MgCl_2 , 0,5% de albúmina de suero bovino (BSA), 0,1% de azida sódica, pH 7,6), y la mezcla se incubó a 25 °C durante 1 hr en una placa MultiScreen (fabricada por Millipore Corporation). Tras la finalización de la incubación, la mezcla de reacción en la placa MultiScreen se filtró a vacío y se lavó con 0,6 mL de un tampón de lavado frío (50 mmol/L de HEPES, 1 mmol/L de CaCl_2 , 5 mmol/L de MgCl_2 , 0,5 mol/L de NaCl, 0,1% de azida sódica, pH 7,6), y se midió la radiactividad del filtro. En este ensayo, el compuesto de la presente invención mostró una actividad inhibidora de la unión para la quimiocina. Los valores de CI_{50} (concentración de un compuesto de ensayo necesaria para disminuir la unión entre [125 I]-eotaxina y eosinófilos humanos en un 50%) de algunos de los compuestos de la presente invención fueron los siguientes.

25 [Tabla 1]

Compuesto	CI_{50} (nmol/L)
Ejemplo 1	6
2	4
6	11
9	4
18	41

Ejemplo Experimental 2: Efecto sobre la concentración de calcio intracelular

30 Se estudió el efecto del compuesto de la presente invención sobre el calcio intracelular en eosinófilos en la sangre periférica de un sujeto humano sano tras la estimulación con CCL11 mediante el siguiente método.

Se suspendieron los eosinófilos separados a partir de la sangre periférica de un sujeto sano en un tampón de medida (10 mmol/L de HEPES, y 0,5% de albúmina de suero bovino que contenía solución salina equilibrada de Hanks), y la suspensión se incubó en presencia de 5 $\mu\text{mol/L}$ de Fura-2 AM (fabricado por Dojindo Laboratories) a 37 °C durante 45 min. Tras la finalización de la incubación, las células se lavaron tres veces con el tampón de medida para eliminar el Fura-2 AM que no se había incorporado a las células.

40 La suspensión celular se ajustó a la concentración final de 1×10^6 células/mL con el tampón de medida, y se guardó en un lugar oscuro hasta la medida. Se midió el calcio intracelular mediante el uso de FDSS6000 fabricado por Hamamatsu Photonics K.K. Es decir, una suspensión celular (0,1 mL) cargada con Fura-2 AM se colocó en una placa de 96 pocillos para la medida, y la placa se colocó en un FDSS6000. Se midieron las intensidades de fluorescencia debidas a la luz de excitación a longitudes de onda de 340 nm y 380 nm. Se determinó la proporción de las intensidades de fluorescencia que corresponden a las luces de excitación a estas dos longitudes de onda para cal-

cular la concentración de calcio intracelular. Como agonista, se usó CCL11 (0,3 nmol/L), que es un ligando selectivo de CCR3. El antagonismo se determinó en cuanto a un valor de la inhibición del 50 % (CI₅₀) del incremento de la concentración del calcio intracelular mediante el tratamiento de los eosinófilos con diversas concentraciones del compuesto de la presente invención 5 min antes de la estimulación con el agonista.

[Tabla 2]

Compuesto	CI ₅₀ (nmol/L)
Ejemplo 9	6

Ejemplo Experimental 3: Efecto en un modelo de infiltración de eosinófilos inducida por un antígeno

Se estudió el efecto del compuesto de la presente invención *in vivo* mediante el uso de un modelo de infiltración de eosinófilos inducida por ovoalbúmina (OVA) de ratón. El modelo se preparó según el método de Das et al. (Clin. Exp. Immunol., vol. 117, págs. 223-229, 1999). Concretamente, se sensibilizó activamente a ratones BALB/c hembra dos veces, cada dos semanas, mediante la administración subcutánea de OVA adsorbida en un gel de hidróxido de aluminio (alumbre) (100 µg de OVA en 3,3 mg de alumbre/ratón), y 1 semana después de la sensibilización final, se realizó una exposición intraperitoneal con OVA (10 µg/ratón). El compuesto de la presente invención se suspendió en un medio, disolución de un 20% de hidroxipropil-β-ciclodextrina, y se administró de manera oral mediante el uso de una sonda para administración oral. A la 24ª hora a partir de la exposición a OVA, se lavó la cavidad abdominal con solución salina tamponada con fosfato que contenía 10 mmol/L de EDTA (3 mL), y se recuperó el lavado peritoneal.

Se contó el número total de leucocitos en el lavado peritoneal recuperado mediante el uso de un contador automático de células F-800 (fabricado por Sysmex Corporation). Para la determinación de la proporción de la fracción de leucocitos en el lavado peritoneal, se preparó una muestra de una extensión celular del lavado peritoneal mediante el uso de Cytospin-3 (fabricado por SHANDON), y después de teñirlo con una tinción Diff-Quick (fabricada por International Reagents Corp.), se calculó la proporción a partir de la muestra según los criterios morfológicos habituales con un microscopio óptico.

Ejemplo Experimental 4: Efecto sobre un modelo de edema de oreja bifásico alérgico inducido con un antígeno

Se estudió el efecto del compuesto de la presente invención *in vivo* mediante el uso de un modelo de edema de oreja bifásico alérgico inducido con ovoalbúmina (OVA) de ratón. El modelo se preparó según el método de Sugawara et al. (Allergy & Clinical Immunology International, Suplemento N° 2, P785, 2000). Concretamente, se sensibilizó activamente a ratones BALB/c macho mediante una administración intraperitoneal en una sola vez con OVA (10 µg) adsorbida en un gel de hidróxido de aluminio (alumbre, 1 mg), y 14 días más tarde, se inyectó de manera subcutánea OVA (5 µg) en ambas orejas del ratón para inducir el edema de oreja. Se midió el grosor de las orejas mediante el uso de un medidor de espesores analógico inmediatamente antes de la inyección subcutánea y 1 y 24 hr después de la inyección subcutánea de OVA. El compuesto de la presente invención se suspendió en una disolución de un 0,5% de hidroxipropilmetil celulosa, que fue el medio, y se administró de manera oral dos veces al día mediante el uso de una sonda para administración oral a partir de 2 días antes de la inducción del edema de oreja. Como resultado, no se observó efecto 1 hr más tarde (respuesta inmediata), y el compuesto mostró efecto 24 hr más tarde (respuesta retardada), tal como se muestra en la Fig. 1.

Ejemplo Experimental 5: Medida de la concentración sanguínea

El compuesto de la presente invención se administró de manera oral e intravenosa a ratas hembra, y se midió la concentración plasmática del compuesto. Es decir, el compuesto de ensayo se pesó, se disolvió o se suspendió en un medio, se diluyó hasta la concentración objetivo, y se administró de manera oral e intravenosa. Tras la administración, se extrajo sangre con tiempo de la vena cervical con una jeringa tratada con heparina. La sangre se centrifugó, se separó el plasma, y se conservó el plasma a -20 °C hasta el análisis. La concentración del compuesto en el plasma se midió mediante el uso de LC/MS. Los resultados se muestran en la siguiente [Tabla 3].

[Tabla 3]

Compuesto	C _{max} (ng/mL)
Compuesto del Ejemplo 35	3122,7

Aplicabilidad Industrial

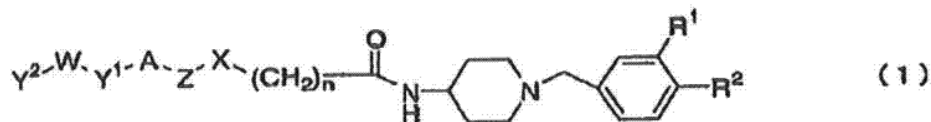
El compuesto de la presente invención tiene antagonismo hacia los receptores de quimiocinas y es útil como fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para aterosclerosis, artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, dermatitis atópica, alergia a alimentos, colitis ulcerosa, esclero-

sis múltiple, enfermedad respiratoria obstructiva crónica, miocarditis, rechazo en trasplantes de órganos, síndrome de inmunodeficiencia humana y similares, en los que las células que tienen un receptor de quimiocinas desempeñan un papel clave en la aparición, la progresión y el mantenimiento del estado patológico.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de bencilpiperidina opcionalmente N-oxidado representado por la fórmula (1):



5

en la que

10

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 5,

X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o SO ,

15

Z es un enlace o heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno,

20

Y^1 es un enlace; una cadena alquileo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; $-CO-$; $-Q-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_m-Q-$, en las que Q es $-NH-$, $-NR^3-$ en la que R^3 es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO_2 , m es un número entero de 0 a 4,

25

A es arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono o heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno,

30

W es arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo o tiazolina, en el que dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno,

35

Y^2 es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; arilamino que tiene 6 a 12 átomos de carbono; (arilalquil)amino que tiene 7 a 11 átomos de carbono; (heteroarilalquil)amino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; acilaminoalquilo que tiene 2 a 12 átomos de carbono; alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; carboximetilamino; aminoalquilamino que tiene 2 a 6 átomos de carbono; $-NR^4$ $CONR^5R^6$, en la que R^4 , R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; sulfonilamino; $-CONR^7R^8$, en la que R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono o arilalquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono, con tal de que no representen hidrógeno al mismo tiempo; aminoalquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono; alquilaminoalquilo que tiene 2 a 14 átomos de carbono; arilaminoalquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono; (arilalquil)aminoalquilo que tiene 8 a 14 átomos de carbono; (heteroarilalquil)aminoalquilo que tiene 3 a 11 átomos de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcoxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; aminometilnamino, iminometilamino; imino; o $-SR^{16}$ en la que R^{16} es alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono,

50

con tal de que el arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cadena alquileo, alquilamino, arilamino, (arilalquil)amino, acilamino, acilaminoalquilo, alcoxicarbonilamino, carboximetilamino, aminoalquilamino, sulfonilamino, $-CONR^7R^8$, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, (arilalquil)aminoalquilo, amino cíclico, hidrazino, guanidino, amidino, aminometilnamino, iminometilamino e imino anteriormente mencionados tengan opcionalmente sustituyentes, y dichos sustituyentes se seleccionan de halógeno, haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono, arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, hidroxilo, mercapto, carboxilo, nitro, amino o alquilamino que tiene 1 a 8 átomos de carbono; y el átomo de nitrógeno en amida, carbamato o sulfonamida contenidos en el acilamino, acilaminoalquilo, alcoxicarbonilamino y sulfonilamino anteriormente mencionados puede estar sustituido con alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono,

55

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

2. El compuesto de bencilpiperidina de la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (1),

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; arilamino que tiene 6 a 12 átomos de carbono; (arilalquil)amino que tiene 7 a 11 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcóxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; -NR⁴ CONR⁵R⁶, en la que R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; sulfonilamino; aminoalquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono; alquilaminoalquilo que tiene 2 a 14 átomos de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcóxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; aminometilamino, iminometilamino o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de bencilpiperidina de la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (1),

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

Z es un enlace o heteroarilo, y dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno, y

Y¹ es un enlace; una cadena alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono; -Q-(CH₂)_m- o -(CH₂)_m-Q-, en las que Q es -NH-, -NR³- en la que R³ es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO₂, y m es un número entero 0 ó 1,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de bencilpiperidina de la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (1),

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

Z es un enlace o heteroarilo, y dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno,

Y¹ es un enlace, y

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; (arilalquil)amino que tiene 7 a 11 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcóxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; sulfonilamino; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcóxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; iminometilamino o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de bencilpiperidina de la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (1),

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

Z y Y¹ son cada uno un enlace, y

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; (arilalquil)amino que tiene 7 a 11 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcóxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; sulfonilamino; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcóxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; iminometilamino o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de bencilpiperidina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se selecciona de

[4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]-{4-[3-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[4-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 {4-[3-(L-alanilamino)fenil]tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(4-imidazolcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(imidazol-2-il-metilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-(1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il)-{4-[3-(imidazol-4-il-metilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidino)tiazol-4-il]-3-metilfeniloxi]butilamida,
 [4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)-1-oxopiperidin-4-il]-{4-[4-(N²-hidroxiamidino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(imidazol-4-ilacetamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(2-piridilmetilamino)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-[5-(2-guanidino)tiazol-4-il]-4-metiltiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(piridin-3-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida, y
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(pirrol-2-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de bencilpiperidina de la reivindicación 1, que no está N-oxidado, en el que, en la fórmula (1),

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; arilamino que tiene 6 a 12 átomos de carbono; (arilalquil)amino que tiene 7 a 11 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; acilaminoalquilo que tiene 2 a 12 átomos de carbono; alcocarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; -NR⁴ CONR⁵R⁶, en la que R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; sulfonilamino; -CONR⁷R⁸, en la que R⁷ y R⁸ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono o arilalquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono, con tal de que no representen hidrógeno al mismo tiempo; aminoalquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono; alquilaminoalquilo que tiene 2 a 14 átomos de carbono; arilaminoalquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono; (arilalquil)aminoalquilo que tiene 8 a 14 átomos de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcoxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; aminometilamino; o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de bencilpiperidina de la reivindicación 7, en el que, en la fórmula (1),

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; arilamino que tiene 6 a 12 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcocarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; -NR⁴ CONR⁵R⁶, en la que R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; sulfonilamino; aminoalquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono; alquilaminoalquilo que tiene 2 a 14 átomos de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; aminometilamino; o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de bencilpiperidina de la reivindicación 7, en el que, en la fórmula (1),

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

Z es un enlace o heteroarilo, y dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno, y

Y¹ es un enlace; una cadena alquileo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono; -Q-(CH₂)_m- o -(CH₂)_m-Q-, en las que Q es -NH-, -NR³- en la que R³ es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO₂, y m es un número entero 0 ó 1,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de bencilpiperidina de la reivindicación 7, en el que, en la fórmula (1),

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

Z es un enlace o heteroarilo, y dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno,

Y¹ es un enlace, y

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; (arilalquil)amino que tiene 7 a 11 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; sulfonilamino; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcoxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de bencilpiperidina de la reivindicación 7, en el que, en la fórmula (1),

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

Z y Y¹ son cada uno un enlace, y

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; sulfonilamino; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; hidroxiamidino; alcoxiamidino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de bencilpiperidina de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, que se selecciona de

N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidiotiazol-4-il)feniloxi]butilamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidiotiazol-4-il)feniltio]butilamida,
 [4-(4-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 [4-(4-acetilaminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 4-[4-(2-aminotiazol-4-il)-3-metilfeniloxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]butilamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidiotiazol-4-il)-3-metilfeniloxi]butilamida,
 [4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(4-imidazolcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio} acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(pirrol-2-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(piridin-2-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-{4-[3-(piridin-3-ilcarboxamida)fenil]tiazol-2-iltio}acetamida,
 {4-(3-(L-prolilamino)fenil)tiazol-2-iltio}-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,
 [4-(2-aminopiridin-5-il)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida, y
 [4-(2-aminopiridin-4-il)tiazol-2-iltio]-N-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de bencilpiperidina de la reivindicación 1, que no está N-oxidado, en el que, en la fórmula (1),

Y² es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; arilamino que tiene 6 a 12 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; -NR⁴ CONR⁵R⁶, en la que R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; sulfonilamino; aminoalquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono; alquilaminoalquilo que tiene 2 a 14 átomos

de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; aminometilnamino; o imino,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

14. El compuesto de bencilpiperidina de la reivindicación 13, en el que, en la fórmula (1),

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

10

n es un número entero de 1 a 4,

Z es un enlace o heteroarilo, y dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno, y

15

Y^1 es un enlace; una cadena alquileo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono; $-Q-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_m-Q-$, en las que Q es $-NH-$, $-NR^3-$ en la que R^3 es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO_2 , y m es un número entero 0 ó 1,

20

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de bencilpiperidina de la reivindicación 13, en el que, en la fórmula (1),

25

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

Z es un enlace o heteroarilo, y dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 a 3 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, o un heterociclo aromático en el que el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 tipos de 1 ó 2 hetero átomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno está condensado con un anillo de benceno,

30

Y^1 es un enlace, y

35

Y^2 es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcoxi-carbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; o imino,

40

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de bencilpiperidina de la reivindicación 13, en el que, en la fórmula (1),

45

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es halógeno,

n es un número entero de 1 a 4,

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

50

Z y Y^1 son cada uno un enlace, y

Y^2 es amino; alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono; acilamino que tiene 1 a 20 átomos de carbono; alcoxi-carbonilamino que tiene 2 a 10 átomos de carbono; amino cíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y 3 a 7 átomos de carbono; hidrazino; guanidino; amidino; o imino,

55

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de bencilpiperidina de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, que se selecciona de

60

N -[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidino-tiazol-4-il)feniloxi]butilamida,
 N -[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]-4-[4-(2-guanidino-tiazol-4-il)feniltio]butilamida,
 [4-(4-aminofenil)tiazol-2-iltio]- N -[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida, y
 [4-(4-acetilaminofenil)tiazol-2-iltio]- N -[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il]acetamida,

65

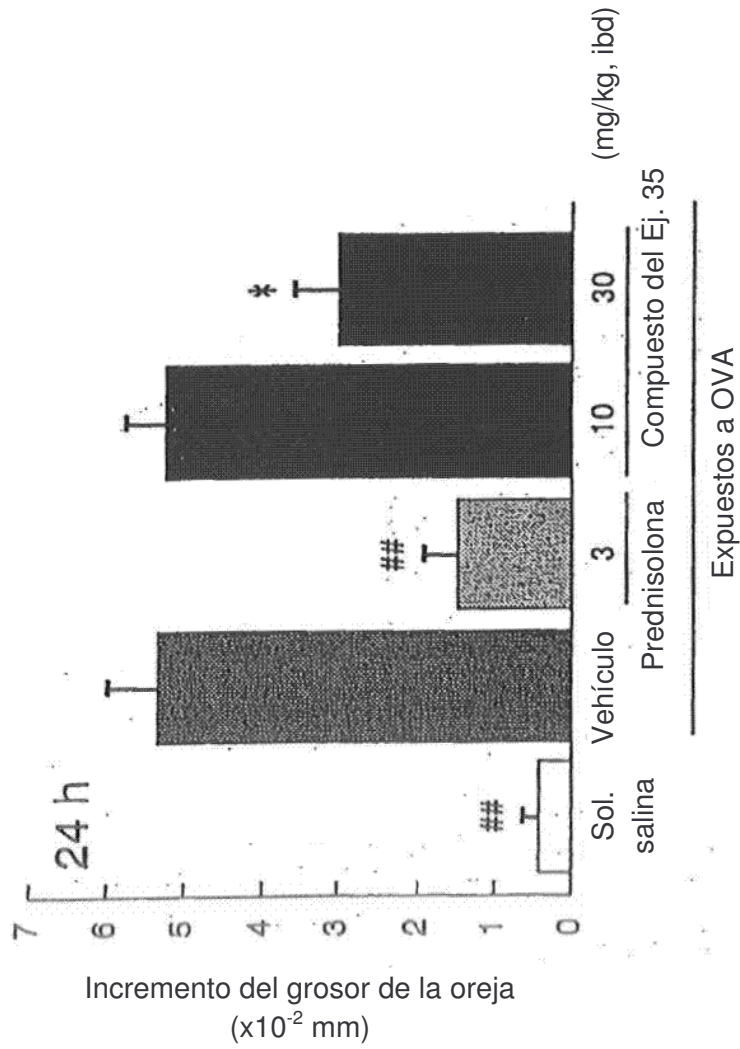
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de bencilpiperidina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 19. El compuesto de bencilpiperidina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en la profilaxis o el tratamiento de la artritis reumatoide, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, dermatitis atópica o colitis ulcerosa.

15 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de bencilpiperidina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el uso en la profilaxis o el tratamiento de la artritis reumatoide, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, dermatitis atópica o colitis ulcerosa.

FIG. 1



N=5-7, ## : $p < 0,01$, significativamente diferente del vehículo (prueba t de Student)

* : $p < 0,05$, significativamente diferente del vehículo (prueba de comparación múltiple de Dunnett)