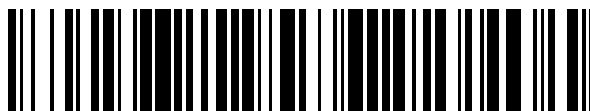


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 415**

51 Int. Cl.:
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08803620 .7**
96 Fecha de presentación: **04.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2200982**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

54 Título: **Derivados de piperidina como antagonistas de receptores de NK3**

30 Prioridad:
14.09.2007 EP 07116441

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**KNUST, Henner;
NETTEKOVEN, Matthias;
RATNI, Hasane;
VIFIAN, Walter y
WU, Xihan**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 382 415 T3

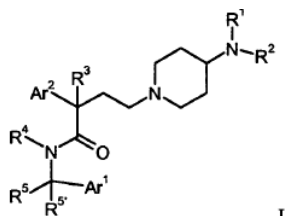
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 piperidina como antagonistas de receptores de NK3.

5 La presente invención, se refiere a un compuesto de la fórmula general

10



15

I

en donde,

20 Ar¹/Ar² son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, fenilo ó piridinilo, los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por alcoxi, alquilo inferior sustituido por ciano, di-alquilamino inferior, piridinilo ó ciano;

R¹, es hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)₂O-alquilo inferior, ó cicloalquilo;

25 R², es -S(O)₂-alquilo inferior ó -C(O)-alquilo inferior;

ó R¹ y R² forman, conjuntamente con el átomo de N al cual se encuentran éstas unidas, un grupo pirrolidin-2-ona ó piperidin-2-ona;

R³, es hidrógeno, halógeno ó alquilo inferior;

R⁴, es hidrógeno ó alquilo inferior;

30 R⁵/R⁵ son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxilo ó cicloalquilo;

ó R⁵ y R⁵ forman, conjuntamente con el átomo de hidrógeno al cual se encuentran éstas unidas, un grupo cicloalquilo;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

35

La invención, incluye a todas las formas estereoisómeras, incluyendo a los diastereoisómeros y anantiómeros de los compuestos de la fórmula (I), así como las mezclas racémicas y no racémicas de éstos.

40 Los compuestos de la fórmula I, difieren del arte relevante correspondiente a la técnica anterior, según se da a conocer en el documento de patente internacional WO 95 / 28 931, esencialmente, en el residuo de piperidina el cual se encuentra sustituido en la posición 4, por un grupo fenilo, mientras que, esta posición, para los presentes compuestos, no se encuentra sustituida.

45 Se ha encontrado el hecho de que, los presentes compuestos, son antagonistas de los receptores de NK-3, altamente potenciales, para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

50 Las tres principales taquiquininas de los mamíferos, sustancia P(SP), neuroquinina A (NKA) y neuroquinina B (NKB), pertenecen a la familias de los neuropéptidos, que comparten la secuencia de pentapéptido COOH-terminal de Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂. Como neurotransmisores, estos péptidos, ejercen su actividad biológica, vía tres distintos receptores de neuroquinina (NK), denominados NK-1, NK-2 y la NK-3. La SP se une, preferencialmente, al receptor de NK-1, la NKA al receptor de NK-2 y la NKB al receptor de NK-3.

55 El receptor de NK3, se caracteriza por una predominante expresión en el CNS, y se ha mostrado su implicación en la modulación del sistema monoaminérgico central. Estas propiedades, convierten, al receptor de NK3, en un objetivo potencial, para los trastornos del sistema nervioso central, tales como la ansiedad, la depresión, los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el dolor (Neurosci. Letters, 2000, 283, 185 -188; Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 939-960; Neuroscience, 1996, 74, 403-414; Neuropeptides, 1998, 32, 481-488).

60 La esquizofrenia, es uno de los principales trastornos neuropsiquiátricos, caracterizado por degradaciones o deterioros mentales, graves y crónicos. Los devastadores efectos de la enfermedad, afectan a un porcentaje de aproximadamente un 1%, de la población mundial. Los síntomas, empiezan en la temprana edad adulta, y vienen seguidos por un período de disfunción interpersonal y social. La esquizofrenia, se manifiesta como alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, delirios, (síntomas positivos), efectos contudentes, depresión, anhedonia, pobreza del lenguaje, déficits de memoria y de atención, así como retraimiento social (síntomas negativos).

65

Durante décadas, los científicos y los médicos, han venido realizando esfuerzos con el ánimo de descubrir un agente ideal para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. No obstante, la complejidad de los trastornos, debido a una amplia gama de síntomas, ha impedido el éxito de dichos esfuerzos. No existen unas características específicas focales, para la diagnosis de la esquizofrenia y, por consiguiente, no se encuentra presente ningún síntoma individual, de una forma consistente, en la totalidad de los pacientes. Por consiguiente, se ha discutido la diagnosis de la esquizofrenia, como un trastorno individual, o como una variedad de diferentes trastornos, pero ésta no se ha resuelto todavía. La mayor dificultad, en el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia, es la ausencia de conocimientos sobre la causa y la naturaleza de esta enfermedad. Se han propuesto algunas hipótesis neuroquímicas, sobre la base de estudios farmacológicos, para racionalizar el desarrollo de la correspondiente terapia: las hipótesis de la dopamina, de la serotina y del glutamato. Pero, teniendo en consideración la complejidad de la esquizofrenia, podría requerirse un perfil apropiado de afinidad multireceptora para la eficacia contra los signos positivos y los síntomas. Adicionalmente, además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia, tendría preferiblemente una reducida dosificación, permitiendo una dosificación correspondiente a una dosis por día, debido a la reducida observancia por parte de los pacientes con esquizofrenia.

En los años recientes, aparecieron, en la literatura especializada, estudios clínicos con antagonistas selectivos de los receptores NK1 y NK2, que mostraban unos buenos resultados para el tratamiento de la amnesia, la depresión, la ansiedad, el dolor y la migraña (NK1) y el asma (NK1 y NK2). Los datos más excitantes, fueron los que se produjeron en el tratamiento de la emesis producida por quimioterapia, náusea y depresión con antagonistas de receptores de NK1, y en el asma con antagonistas de receptores de NK2. Como contraste de ello, no han aparecido ningunos datos clínicos, en la literatura, a propósito de los antagonistas de los receptores de NK3, hasta el año 2000. El Osanetant (SR 142,801), de los laboratorios Sanofi-Synthelabo, fue el primer antagonista no peptídico potente y selectivo, descrito para el receptor de taquiquinina NK3, para el tratamiento potencial de la esquizofrenia que se reportó en la literatura especializada (Current Opinion in Investigational Drugs, 2001,2(7), 950-956 and Psychiatric Disorders, Study 4, Schizophrenia, June 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts). El fármaco propuesto, el SR 142,801, se manifestó, en un ensayo de la fase II, como activo, en los síntomas positivos de la esquizofrenia, tales como el comportamiento modificado, los delirios, las alucinaciones, las emociones extremas, la actividad motriz excitada y el habla incoherente, pero éste se manifestó como inactivo, en el tratamiento de los síntomas negativos, los cuales son la depresión, la anhedonia, el aislamiento social o los déficits de la memoria o de la atención.

Los antagonistas del receptor de neuroquinina-3, han sido descritos como de utilidad, en el dolor o la inflamación, así como en la esquizofrenia, Exp. Opin. Ther. Patents (2000), 10(6), 939-960 and Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(7), 950-956 956 and Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, June 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts).

Los objetos de la presente invención, son nuevos compuestos de la fórmula I, su fabricación, medicamentos basados en un compuesto en concordancia con la invención, y su producción, así como el uso de compuestos de la fórmula I, en el control o prevención de enfermedades tales como la depresión, el dolor, los trastornos bipolares, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

Las indicaciones preferidas, al utilizar los compuestos de la presente invención son, la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción, se aplican de una forma indiferente en cuanto al hecho de si, los términos en cuestión, aparecen solos o aparecen en combinación.

Tal y como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior", significa un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, que contiene 1-8 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, y por el estilo. Los grupos alquilo inferior preferidos, son grupos con 1-4 átomos de carbono.

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno", significa un grupo alquilo, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos un átomo de hidrógeno, se encuentra reemplazado por halógeno, como por ejemplo, -CF₃-, -CHF₂-, -CH₂F, CH₂CF₃-, -CH₂CH₂CF₃-, -CH₂CF₂CF₃-, y por el estilo. Los grupos alquilo inferior sustituidos por halógeno preferidos, son grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

El término "alquilo inferior sustituido por hidroxilo", significa un grupo alquilo, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos un átomo de hidrógeno, se encuentra reemplazado por un hidroxilo, como por ejemplo, -CH₂OH-, CH₂CH₂OH, y por el estilo.

El término "alcoxi inferior", significa un grupo, en donde, el residuo alquilo, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y el cual se encuentra unido, vía un átomo de oxígeno, como por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi, y por el estilo. Los grupos alcoxi preferidos, son grupos con 1-4 átomos de carbono.

El término “alcoxi inferior sustituido por halógeno”, significa un grupo, en donde, el residuo alquilo, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, para “alquilo inferior sustituido por halógeno”, y el cual se encuentra unido vía un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi inferior sustituidos por halógeno, preferidos, son grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

El término “halógeno”, significa cloro, yodo, flúor y bromo.

El término “sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables”, abarca a sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y por el estilo.

Los siguientes grupos de compuestos de la fórmula I, son los que se prefieren:

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde, Ar¹ y Ar², son ambos fenilo.

Se prefieren de una forma especial, de entre este grupo, los compuestos en donde,

-R¹, es metilo y R², es S(O)₂CH₃, como por ejemplo

-(3,4-dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida

N-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida

2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida

N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida ó 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butiramida; diastereoisómero 1.

- R¹ es ciclopropilo y R² es S(O)₂CH₃, como por ejemplo

4-[4-(ciclopropil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-butiramida

N-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-[4-(ciclopropil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-butiramida

4-[4-(ciclopropil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-butiramida ó

4-[4-(ciclopropil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetilbutiramida.

- R¹ es etilo y R² es S(O)₂CH₃, como por ejemplo

2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-butiramida

N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida

N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butiramida

N-(4-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida

N-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida

2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-butiramida

N-(3-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida

2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-N-(4-trifluorometil-bencil)-butiramida

2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-N-(4-metil-bencil)-butiramida

N-(2-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida

ó 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butiramida; diastereoisómero 1.

- R¹ y R² forman, conjuntamente con el átomo de N al cual se encuentran unidas, un grupo pirrolidin-2-ona, como por ejemplo,

2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida

N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida

N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida

N-(4-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida

N-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida

- 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il) -piperidin-1-il]-butiramida
 N-(3-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il] -butiramida
 2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4- [4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-trifluorometil-bencil)-butiramida
 2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-N-(4-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 5 N-(2-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida;
 diastereoisómero 1
 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)-butiramida
 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]
 10 -butiramida
 N-(4-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]- butiramida
 (R ó S)-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-
 butiramida
 (R ó S)-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(S ó R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-4- [4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-
 15 il]-butiramida
 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-((S)-1-fenil-propil)-butiramida
 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-(R ó S)metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-buti-
 ramida ó
 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-metil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida.
 20
 - R¹ es alquilo inferior y R² es C(O)CH₃, como por ejemplo,
 4- [4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il] -2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-2-metil-butiramida
 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-butiramida
 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butiramida
 25 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(4-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-butiramida
 4- [4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetilbutiramida
 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetilbutiramida
 4- [4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(3-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-butiramida
 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-N-(4-trifluorometil-bencil)-butiramida
 30 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida;
 diastereoisómero 1
 (R ó S)-4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-
 butiramida
 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-[1-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metilbutiramida
 35 (diastereoisómero 1)
 4-[4-(acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-metilbutiramida
 (epímero 1)
 4-[4-(acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-metilbutiramida
 (epímero 2)
 40 4-[4-(acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-N-((S)-1-fenil-propil)-butiramida
 4-[4-(acetil-etil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-metilbutiramida
 (epímero 1) ó
 4-[4-(acetil-etil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-N-((S)-1-fenil-propil)-butiramida.
- 45 - R¹ es -(CH₂)₂OCH₃ y R₂ es C(O)CH₃, como por ejemplo
 4-{4-[acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-piperidin-1-il}-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-
 metil-butiramida (diastereoisómero 1)
 4- {4[acetil-(2- metoxi- etil)-amino]-piperidin- 1-il}- 2-(3,4- dicloro- fenil)-N-[[1-(3,4- dicloro- fenil)- 2- hidroxietil]-2-
 metil-butiramida (diastereoisómero 1)
 50 4-{4-[acetil-(2- metoxi- etil)-amino]-piperidin- 1- il}- 2-(3,4- dicloro- fenil)-N-[(R)- 1-(4- fluoro- fenil)- 2- hidroxietil]-
 2-(R ó S) metil-butiramida ó
 4-{4-[acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-piperidin-1-il}-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-N-((S)-1-fenil-propil)-butiramida.

La preparación de los compuestos de la fórmula I de la presente invención, puede llevarse a cabo en rutas o vías
 55 sintéticas, secuenciales o convergentes. La síntesis de los compuestos de la presente invención, se muestran en el
 esquema 1 que se facilita abajo, a continuación. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y la
 purificación de los productos resultante, son conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte
 especializado de la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción que se facilita a continuación, de
 los procedimientos, tienen el significado proporcionado aquí, anteriormente, arriba, a menos de que se indique lo
 60 contrario.

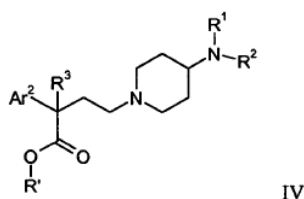
En mayor detalle, los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante los procedimientos que se facilitan
 abajo, a continuación, mediante los procedimientos que se proporcionan en los ejemplos, o mediante procedimientos
 análogos.

65

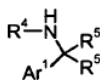
Las condiciones apropiadas de reacción, para las etapas individuales de reacción, son conocidas, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La secuencia de reacción, no se encuentra limitada a aquella que se exhibe en el esquema 1, si bien, no obstante, en dependencia de los materiales de partida, y de su respectiva reactividad, puede modificarse, de una forma libre, la secuencia de las etapas de reacción. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los de los procedimientos proporcionados abajo, a continuación, mediante los procedimientos que se describen en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica.

Los presentes compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica, como, por ejemplo, mediante el procedimiento que se describe abajo, a continuación, procedimiento éste, el cual comprende

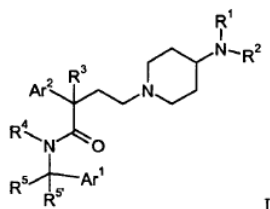
a) escindir un grupo protector O, bajo condiciones básicas, a partir de un compuesto de la fórmula IV



y hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV, bajo condiciones de acoplamiento, con una amina de la fórmula



para la consecución de un compuesto de la fórmula



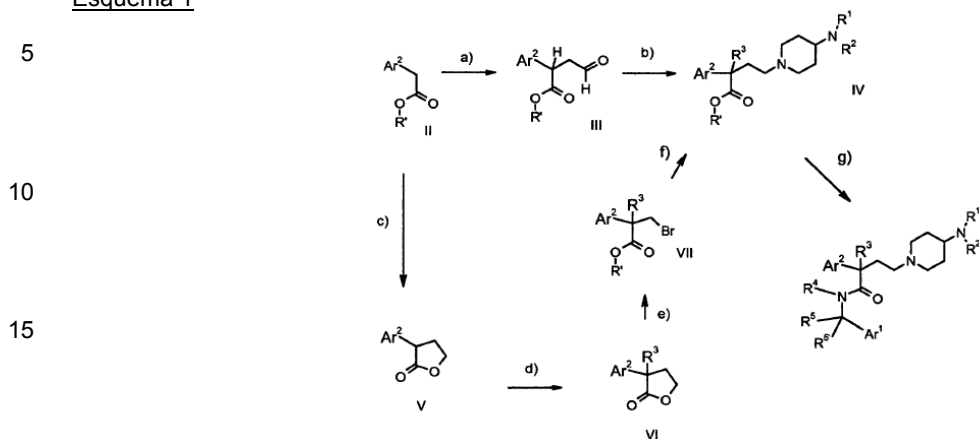
en donde, las definiciones, tienen el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba y,

en caso deseado, convertir los compuestos obtenidos, en sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables.

El procedimiento, se describe en el esquema 1, en mayor detalle.

Parte experimental general

Esquema 1



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ar^1 y Ar^2 , son tal y como se han descrito anteriormente, arriba, y R^1 , es un grupo O-protector, tal como bencilo.

Etapa a)

25

30

35

40

45

50

55

60

Los derivados del ácido fenilacético II, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o éstos pueden procesarse mediante procedimientos que se encuentran descritos en la literatura especializada. La reacción de los derivados de ésteres II, con bromoalquilaldehydos protegidos (bien ya sea comercialmente disponibles en el mercado, o bien sintéticamente accesibles mediante procedimientos que se conocen bien, en el arte especializado de la técnica), bajo unas condiciones básicas, conducen, a los derivados de aldehído III, según se describe, de una forma análoga, en la literatura especializada (para las condiciones de reacción, descritas en la literatura especializada que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, - Transformaciones orgánicas comprensivas -, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). No obstante, es conveniente el hecho de hacer reaccionar los derivados de ésteres II, con el respectivo bromo-alquil-aldehído protegido (comercialmente disponible en el mercado), en presencia de una base y de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), el tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen al NaH y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir el intermediario protegido con aldehído el cual puede someterse a una escisión ácida del grupo protector, en presencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), al tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza del ácido a ser utilizado en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, igualmente, cualquier ácido usualmente utilizado en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de ácidos, incluyen al HCl por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir los derivados de aldehído III.

Etapa b)

65

Las aminaciones reductoras, se encuentran ampliamente descritas en la literatura especializada (para las condiciones de reacción, descritas en la literatura especializada que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, - Transformaciones orgánicas comprensivas -, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). No obstante,

creemos que es conveniente el proceder a transformar los derivados de aldehído III, con derivados de piperidina (Journal of Medical Chemistry (2006), 49 (16), 4801 – 4804), bajo condiciones reductoras, en presencia de un disolvente, para proporcionar los derivados de ésteres IV. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), al tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza del agente reductor a ser utilizado en esta etapa, y cualquier tipo de agente reductor comúnmente utilizado en este tipo de reacciones, puede igualmente emplearse aquí. Los ejemplos de tales tipos de agentes reductores, incluyen al triacetoxiborhidrato sódico y por el estilo. La reacción, puede tener lugar, dentro de uno amplios márgenes de temperaturas, y, la temperatura precisa de la reacción, no es importante para la invención. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir los derivados de ésteres IV.

Etapa c)

La reacción de los derivados de ésteres II, con haluros de alquilo protegidos con hidroxilo (los cuales, o bien se encuentran comercialmente disponible, o bien son sintéticamente accesibles mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica), bajo unas condiciones básicas, conduce, después de la escisión del grupo protector hidroxilo, a las lactonas B, según se describe en la literatura especializada, (para las condiciones de reacción descritas en la literatura especializada, las cuales afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, - Transformaciones orgánicas comprensivas: Una guía para las preparaciones de grupos funcionales -, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). No obstante, es conveniente el hacer reaccionar el derivado de éster II, con 2-(2-bromoetoxi)-tetrahidro-2-H-pirano (el cual se encuentra comercialmente disponible en el mercado), en presencia de una base y de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), el tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen al NaH y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir el intermediario protegido con hidroxilo, el cual puede someterse a una escisión ácida del grupo protector, en presencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), al tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza del ácido a ser utilizado en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, igualmente, cualquier ácido usualmente utilizado en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de ácidos, incluyen al HCl por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir los derivados de lactona V.

Etapa d

Los derivados de lactona V, pueden transferirse, de una forma conveniente, en sus respectivos derivados de lactona sustituidos VI, mediante la reacción de la lactona V, con un electrofilo, en presencia de una base, en presencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), al tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen al NaH y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la

naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir los derivados de lactona VI.

Etapa e)

5 Los derivados de lactona VI, pueden transferirse, de una forma conveniente, en los respectivos derivados de ésteres VII, mediante una secuencia de reacción en dos etapas. Es aplicable, aquí, cualquier secuencia sintética comúnmente utilizada, si bien, no obstante, creemos que es conveniente el abrir los derivados de lactona VII con HBr, en presencia de un ácido. Los ejemplos de tales tipos de ácidos, incluyen al ácido acético y por el estilo. La
10 reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será
15 usualmente suficiente, para producir el derivado de ácido formado como intermediario, el cual se somete a condiciones de esterificación. Los procedimientos usuales, se encuentran descritos en la literatura especializada, si bien, no obstante, creemos que es conveniente el transformar el ácido formado como intermediario, en su respectivo derivado de éster VII, mediante reacción con SOCl_2 en metanol. La reacción, puede tener lugar, dentro de uno amplios márgenes de temperaturas, y, la temperatura precisa de la reacción, no es importante para la invención. El
20 tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir los derivados de ésteres VII.

Etapa f)

La transformación de los derivados de ésteres VII con derivados de piperidina, para acceder a los derivados de piperidina IV, puede llevarse a cabo mediante cualquier procedimiento comúnmente utilizado. No obstante, creemos que es conveniente el proceder a hacer reaccionar el derivado de éster VII con derivados de piperidina, en presencia
30 de un disolvente y de una base. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), el tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, cualquier
35 base usualmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a DIPEA, Net_3 , y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y
40 de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir los derivados de piperidina IV.

Etapa g)

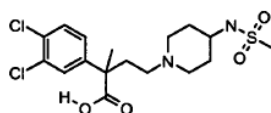
45 La transformación de los derivados de piperidina IV en sus derivados de amida finales, puede realizarse en concordancia con los procedimientos descritos en la literatura especializada. No obstante, creemos que es conveniente el emplear una secuencia de reacción en dos etapas, en la cual, la funcionalidad éster en IV, se escinde, bajo condiciones básicas, y la funcionalidad ácida liberada, se convierte, con las respectivas aminas, bajo condiciones de acoplamiento, y los derivados de piperidina I. No existe ninguna restricción particular sobre la
50 naturaleza de la base acuosa a ser empleada, siempre y cuando ésta no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para bases acuosas apropiadas, incluyen al NaOH, el LiOH, y por el estilo. Puede utilizarse cualquier co-disolvente usualmente empleado. Los ejemplos, incluyen al THF y por el estilo. El acoplamiento de los ácidos carboxílicos con aminas, se encuentra ampliamente descrito en la literatura especializada, y los procedimientos, son
55 conocidos, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica (Para las condiciones de reacción descritas en la literatura especializada, las cuales afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, - Transformaciones orgánicas comprensivas: Una guía para las preparaciones de grupos funcionales -, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). El ácido construido como intermediario, puede transformarse, de una forma
60 conveniente, a la respectiva amida, mediante el acoplamiento con una amina (la cual, o bien se encuentra comercialmente disponible en el mercado, o ésta es accesible mediante procedimientos que se encuentran descritos en referencias o en procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica; de la forma que sea apropiada), recurriendo al uso de agentes de acoplamiento. Así, por ejemplo, con objeto de efectuar dicha transformación, pueden también utilizarse, reactivos tales como los consistentes en los N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (EDCI), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido hexafluorofosfato (HATU), 1-hidroxil-1,2,3-

benzotriazol (HOBT), O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), y por el estilo. Creemos que es conveniente el llevar a cabo la reacción en un disolvente, tal como la dimetilformamida (DMF), y en presencia de una base. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen a la dimetilformamida (DMF), el diclorometano (DCM), el dioxano, el tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a la trietilamina y a la diisopropiletilamina, y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Creemos que es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir los derivados de piperidina I.

Ejemplos

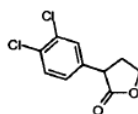
Intermediario 1

20 Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico [0035]



a) Etapa 1:

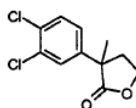
30 3-(3,4-Dicloro-fenil)-dihidro-furan-2-ona (comercialmente disponible en el mercado)



Se procedió a agitar una mezcla de 30,00 g (137 mmol) de éster metílico del ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (comercialmente disponible en el mercado), 6,47 g (151 mmol) de NaH (al 55%) y 35,80 g (171 mmol) de 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano en 100 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas. La mezcla se evaporó hasta secado y se distribuyó entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se trató con 400 ml HCl 4N en dioxano y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla se evaporó hasta secado y se sometió a cromatografía de columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de acetato de etilo y heptano. Las fracciones combinadas del producto, se evaporaron para proporcionar 18,5 g (58%) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo.

b) etapa 2:

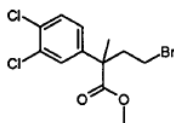
50 3-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metil-dihidro-furan-2-ona



Se procedió a agitar una mezcla de 18,50 g (80 mmol) de 3-(3,4-dicloro-fenil)-dihidro-furan-2-ona, 3,84 g (88 mmol) de NaH (suspensión al 55%) y 14,20 g (100 mmol) de yodometano en 300 ml THF, durante un transcurso de tiempo de 64 horas, a la temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas, se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta secado. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea) sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de acetato de etilo y heptano. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, para proporcionar 16 g (82 %) del compuesto del epígrafe como un aceite de color amarillo. MS(m/e): 246,0 (MH⁺).

c) etapa 3:Éster metílico del ácido 4-bromo-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico

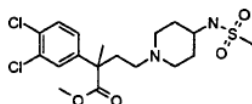
5



10 A una mezcla de 3,30 g (13,5 mmol) de 3-(3,4-dicloro-fenil)-3-metil-dihidro-furan-2-ona en 15 ml de ácido acético, se le añadieron 48 ml de HBr (al 33%) en ácido acético y, después de un transcurso de tiempo de 63 horas, se añadieron, otra vez, 20 ml de HBr (al 33%) en ácido acético, y se agitó durante un transcurso de tiempo adicional de 21 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla, se vertió sobre hielo – agua, y se extrajo con éter etílico. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta secado. El residuo, se recogió en 150 ml de tolueno y se añadieron 6,50 ml (89,0 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla, se calentó, a una temperatura de 75°C, durante un transcurso de tiempo de horas, se enfría a 0°C, se trató con 20 ml de metanol, y se dejó en reposo, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, la temperatura ambiente. La mezcla, se evaporó hasta secado y se sometió a cromatografía de columna sobre sílice eluyendo con un gradiente formado a partir de acetato de etilo y heptano. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, para proporcionar 4,32 g (94%) del compuesto del epígrafe como un aceite de color amarillo claro. MS(m/e): 341,9 (MH⁺).

d) etapa 4:Éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico

25



30

35 Se procedió a mezclar una mezcla de 0,70 g (2,05 mmol) de éster metílico del ácido 4-bromo-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico y 1,83 g (10,30 mmol) de N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (comercialmente disponible en el mercado) en 30 ml N,N-dimetilacetamida, durante un transcurso de tiempo de 89 horas, a una temperatura de 60 °C. La mezcla, se evaporó hasta secado, y se añadió metanol, DCM e insoluto, y se evaporó hasta secado. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre sílice eluyendo con un gradiente formado a partir de DCM, metanol y NH₃ acuoso. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, para proporcionar 0,76 g (84 %) del compuesto del epígrafe como un sólido ceroso de color marrón claro. MS(m/e): 437,3 (MH⁺).

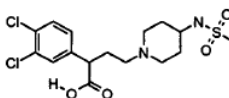
e) etapa 5:

40 Se procedió a agitar una mezcla de 0,76 g (1,7 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metilbutírico y 0,23 g (5,4 mmol) de LiOH·H₂O en 15 ml de agua, y 15 ml de THF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla, se evaporó, y se trató con HCl 4N acuoso, y se evaporó hasta secado. El residuo, se utilizó, sin ninguna purificación adicional, en la etapa subsiguiente. MS(m/e): 423,1 (MH⁺).

45

Intermediario 2Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico

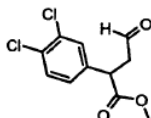
50



55

a) etapa 1:éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico

60

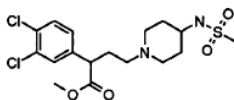


65

Se procedió a agitar una mezcla de 25,0 g (114 mmol) de éster metílico del ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (comercialmente disponible en el mercado), 5,7 g (131 mmol) de NaH (55%) y 23,1 g (137 mmol) de bromoacetaldehídodimetilacetal en 80 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla se vertió sobre hielo / agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secado. El residuo se disolvió en 250 ml THF y se trató con 300 ml 1N HCl a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. Se procedió a añadir agua y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso, se secaron con Na₂SO₄, se evaporaron hasta secado y se sometieron a cromatografía de columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de heptano y acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, para proporcionar 9,7 g (32 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro. MS(m/e): 260,1 / 262,2 (MH⁺)

15 b) etapa 2:

Éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico



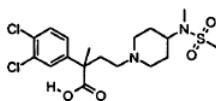
Se procedió a agitar una mezcla de 0,89 g (3,4 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico, 0,67 g (3,7 mmol) de N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (comercialmente disponible en el mercado), 1,08 g (5,0 mmol) de triacetoxiborhidrato sódico y 0,30 g (5,0 mmol) de ácido acético en 40 ml THF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 64 horas. Se procedió a añadir agua y Na₂CO₃ acuoso, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron hasta secado. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea) sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de DCM, metanol y NH₃ acuoso. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, para proporcionar 1,21 g (84 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de aspecto blanquecino. MS(m/e): 423,1 (MH⁺).

35 c) etapa 3:

Se procedió a agitar una mezcla de 1,16 g (2,7 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico y 0,35 g (8,2 mmol) de LiOH·H₂O en 20 ml de agua y 20 ml de THF, durante un transcurso de tiempo de 69 horas, a la temperatura ambiente, y se evaporó. El residuo, se trató con HCl 4N acuoso y se evaporó hasta secado y se secó, bajo la acción del vacío. El residuo, se utilizó, sin ninguna purificación adicional, en la etapa subsiguiente. MS(m/e): 409,4 (MH⁺).

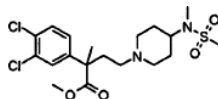
40 Intermediario 3

Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico



50 a) etapa 1:

Éster metílico del ácido 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico



De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 4), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 4-bromo-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico y de la N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (DE 2824064), como un aceite viscoso de color amarillo claro. MS(m/e): 451,2 (MH⁺).

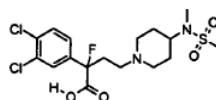
65 b) etapa 2:

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 5), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-

metil-butírico, mediante saponificación con LiOH·H₂O, como una espuma de aspecto blanquecino. MS(m/e): 437,1 (MH⁺).

Intermediario 4

5 Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-butírico

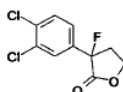


10

a) etapa 1:

3-(3,4-Dicloro-fenil)-3-fluoro-dihidro-furan-2-ona

15



20

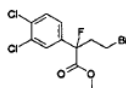
Se procedió a agitar una mezcla de 4,00 g (18,7 mmol) de 3-(3,4-dicloro-fenil)-dihidro-furan-2-ona (comercialmente disponible en el mercado), 0,83 g (19,0 mmol) de NaH (suspensión al 55% en aceite) y 6,00 g (19,0 mmol) de N-fluorobencenosulfonimida (comercialmente disponible en el mercado) en 100 ml THF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla se filtró, y el filtrado, se evaporó hasta secado. Se procedió a añadir DCM e insoluto y, la mezcla, se evaporó hasta secado. El residuo, se sometió a cromatografía de columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de heptano y tolueno. La fracción que contenía el producto, se evaporó, para proporcionar 3,8 g (88 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. MS(m/e): 248,1/250,1/251,1 (MH⁺).

25

b) etapa 2:

Éster metílico del ácido 4-bromo-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-butírico

35



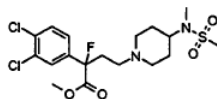
De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la preparación del éster metílico del ácido 4-bromo-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 3), se procedió a sintetizar el compuesto del epígrafe, a partir de la 3-(3,4-dicloro-fenil)-3-fluorodihidro-furan-2-ona, mediante bromación ácida con ácido acético y HBr, y esterificación subsiguiente con SOCl₂ y metanol. Se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. MS(m/e): 342/346/348 (MH⁺).

40

c) etapa 3:

Éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-butírico

45



50

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 4), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 4-bromo-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-butírico y de la N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (DE 2824064), como un sólido ceroso, de color marrón claro. MS(m/e): 455,1 (MH⁺).

55

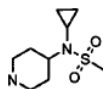
d) etapa 4:

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 5), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-butírico, mediante saponificación con Li-OH·H₂O como un sólido blanquecino. MS(m/e): 441,1 (MH⁺).

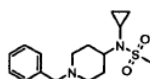
60

Intermediario 5N-Ciclopropil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida

5

a) etapa 1:N-(1-Bencil-piperidin-4-il)-N-ciclopropil-metanosulfonamida

15



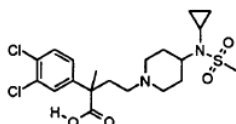
Se procedió a agitar una mezcla de 9,40 g (40,8 mmol) de 1-bencil-ciclopropilpiperidin-4-amina (comercialmente disponible en el mercado), 5,14 g (44,8 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y 4,95 g (49,0 mmol) de NEt_3 en 150 ml DCM, durante un transcurso de tiempo de 17 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla, se evaporó hasta secado, y se sometió a cromatografía de columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de DCM, metanol y NH_3 acuoso. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, para proporcionar 11,40 g (90 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro. MS(m/e): 309,3 (MH^+).

b) etapa 2:

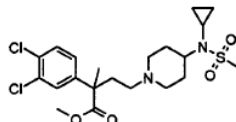
Se procedió a hidrogenar una mezcla de 11,3 g (36,6 mmol) de N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-ciclopropilmetanosulfonamida y 5,1 g Pd/C (al 10 %) en 150 ml de THF, 300 ml de metanol y 31,7 ml de ácido fórmico, a la temperatura ambiente. La mezcla, se filtró, y se evaporó hasta secado. Se procedió a añadir agua y Na_2CO_3 acuoso y, la mezcla, se extrajo con THF/acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta secado. El residuo, se recogió en DCM y se sometió a cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea) sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de DCM, metanol y NH_3 acuoso. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, para proporcionar 5 g (62 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS(m/e): 219,1 (MH^+).

Intermediario 6Ácido 4-[4-(ciclopropil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico

40

a) etapa 1:Éster metílico del ácido 4-[4-(ciclopropil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico

45



50

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 4), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 4-bromo-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico y de la N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida, como un aceite incoloro, viscoso. MS(m/e): 476,9 (MH^+).

55

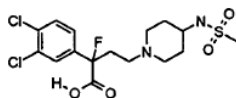
b) etapa 2:

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 5), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 4-[4-ciclopropilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico, mediante saponificación con $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, como una espuma de color blanco. MS(m/e): 446,1 (MH^+).

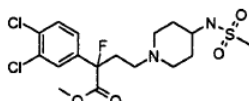
60

Intermediario 7Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico

5

a) etapa 1:Éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico

15



De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 4), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 4-bromo-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-butírico y de la N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (comercialmente disponible en el mercado), como un sólido ceroso de color marrón claro. MS(m/e): 441,1 (MH⁺).

20

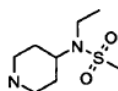
b) etapa 2:

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 5), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico, mediante saponificación con LiOH·H₂O y conversión con HCl, en su sal respectiva, como un sólido blanquecino. MS(m/e): 427,1 (MH⁺).

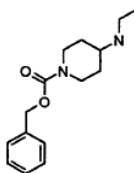
30

Intermediario 8N-Etil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida

35

a) etapa 1:Éster bencílico del ácido 4-etilamino-piperidin-1-carboxílico

45

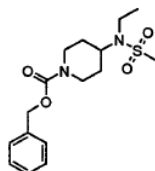


Se procedió a agitar una mezcla de 28,93 g (124 mmol) de 1-(benciloxicarbonil)-4-piperidinona (comercialmente disponible en el mercado), 8,30 g (186 mmol) de etilamina (2N en THF), 39,42 g (186 mmol) de triacetoxiborhidrato sódico y 11,10 g (186 mmol) de ácido acético en 300 ml THF, durante un transcurso de tiempo de 68 horas, a la temperatura ambiente. Se añadió agua y Na₂CO₃ acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron hasta secado. El compuesto crudo del epígrafe, se utilizó en la etapa consecutiva. MS(m/e): 263,0 (MH⁺).

55

b) etapa 2:Éster bencílico del ácido 4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-carboxílico

60



65

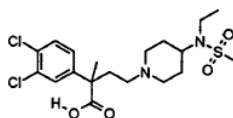
Se procedió a agitar una mezcla de 32,68 g (125 mmol) de éster bencílico del ácido 4-etilamino-piperidin-1-carboxílico, 16,00 g (140 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y 19,30 (149 mmol) de DIPEA en 300 ml DCM, durante un transcurso de tiempo de 80 minutos, a la temperatura ambiente. La mezcla, se concentró, se añadió insoluto, y se evaporó hasta secado. El residuo, se sometió a cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea) sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de DCM, metanol y NH₃ acuoso. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, y el residuo, se trituró con una mezcla formada a partir de heptano y éter dietílico. El precipitado, se filtró, y se secó, para proporcionar 32,4 g (76 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS(m/e): 341,1 (MH⁺).

c) etapa 3:

Se procedió a hidrogenar una solución de 32,4 g (95 mmol) de éster bencílico del ácido 4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-carboxílico en 400 ml THF y 300 ml de metanol, a la temperatura ambiente sobre 3,5 g de Pd/C (al 10%). La mezcla, se filtró, y se evaporó hasta secado, para proporcionar el compuesto crudo del epígrafe, el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional, en la etapa subsiguiente. MS(m/e): 207,1 (MH⁺).

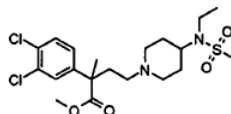
Intermediario 9

Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico



a) etapa 1:

Éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico



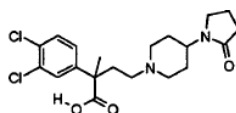
De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 4), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 4-bromo-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico y de la N-etil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (intermediario 8), como un aceite viscoso de color amarillo claro. MS(m/e): 467,0 (MH⁺).

b) etapa 2:

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 5), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico, mediante saponificación con Li-OH-H₂O, y conversión con HCl, en su sal respectiva, como una espuma de color blanco. MS(m/e): 451,0 (MH⁺).

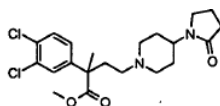
Intermediario 10

Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico



a) etapa 1:

Éster metílico del ácido 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico



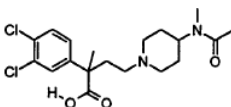
De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 4), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 4-bromo-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico y de la 1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona (comercialmente disponible en el mercado), como un aceite viscoso de color amarillo claro. MS(m/e): 427,1 (MH⁺).

b) etapa 2:

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 5), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico, mediante saponificación con LiOH·H₂O y conversión con HCl, en su sal respectiva, como una espuma de color blanco. MS(m/e): 415,2 (MH⁺).

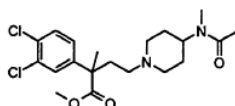
Intermediario 11

Ácido 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico



a) etapa 1:

Éster metílico del ácido 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico



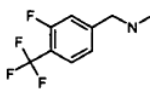
De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 4), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 4-bromo-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico y de la N-metil-N-piperidin-4-il-acetamida (WO 2005 019194), como un aceite viscoso de color amarillo. MS(m/e): 415,3 (MH⁺).

b) etapa 2:

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1, etapa 5), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico, mediante saponificación con LiOH·H₂O y conversión con HCl, en la sal respectiva, como una espuma de color blanco. MS(m/e): 401,1 (MH⁺).

Intermediario 12

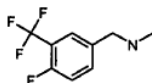
Clorhidrato de (3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina



Se procedió a agitar una mezcla de 7,65 g (39,8 mmol) de 3-fluoro-4-trifluoro-benzaldehído, 24,39 ml (49,0 mmol) de metilamina (2M en THF), 3,60 ml de ácido acético y 12,46 g (59,0 mmol) de triacetoxiborhidrato de sodio en 200 ml de THF, durante un transcurso de tiempo de 22 horas, a la temperatura ambiente. Se añadió agua y Na₂CO₃ acuoso y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas, se lavaron con NaCl acuoso, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron hasta secado. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea) sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de DCM, metanol y NH₃ acuoso. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, y se trataron con HCl en éter dietílico. El precipitado, se filtró, se lavó con éter dietílico, y se secó, para proporcionar 4,00 g (42 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS(m/e): 208,1 (MH⁺).

Intermediario 13

Clorhidrato de (4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-metil-amina

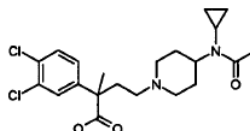


De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del clorhidrato de (3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amina, (intermediario 12), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del 4-fluoro-3-trifluoro-benzaldehído y de la metilamina, bajo unas condiciones reductoras, como un sólido de color blanco. MS(m/e): 208,3 (MH⁺).

5

Intermediario 14Ácido 4-[4-(acetil-ciclopropil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico

10

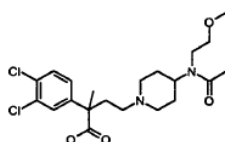


15 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-butírico (intermediario 2), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico y de la N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-acetamida (intermediario 22) y subsiguiente saponificación, según se ejemplifica para la síntesis del intermediario 2, c) etapa 3. MS(m/e): 427,2 (MH⁺).

20

Intermediario 15Ácido 4-[4-[acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico

25



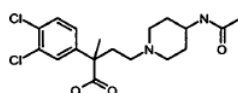
30

35 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-butírico (intermediario 2), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico, y del clorhidrato de N-(2-metoxi-etil)-N-piperidin-4-il-acetamida, (intermediario 23) y subsiguiente saponificación, según se ejemplifica en la síntesis del intermediario 2, c) etapa 3. MS(m/e): 445,1 (MH⁺).

35

Intermediario 16Ácido 4-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metilbutírico

40



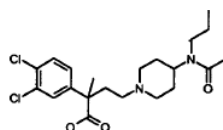
45

50 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-butírico (intermediario 2), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico, y de la 4-acetilamino-piperidina (comercialmente disponible en el mercado) y subsiguiente saponificación, según se ejemplifica en la síntesis del intermediario 2, c) etapa 3. MS(m/e): 387,2 (MH⁺).

50

Intermediario 17Ácido 4-[4-(acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico

55



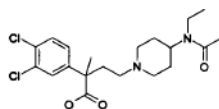
60

65 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-butírico (intermediario 2), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico, la N-piperidin-4-il-N-propil-acetamida (WO 94 10146) y subsiguiente saponificación, según se ejemplifica en la síntesis del intermediario 2, c) etapa 3. MS(m/e): 429,2 (MH⁺).

65

Intermediario 18Ácido 4-[4-(acetil-etil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico

5

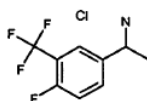


10 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ácido 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-butírico (intermediario 2), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster metílico del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico, la N-etil-N-piperidin-4-il-acetamida (EP 457686) y subsiguiente saponificación, según se ejemplifica en la síntesis del intermediario 2, c) etapa 3. MS(m/e): 415,2 (MH⁺).

15

Intermediario 19Clorhidrato de 1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina

20

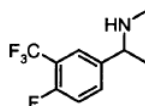


25 Se procedió a agitar una mezcla de 10 g (49 mmol) de 4-fluoro-3-(trifluorometil)acetofenona (comercialmente disponible en el mercado), 27,5 g (97 mmol) de tetraisopropóxido de titanio y 34 ml (243 mmol) de amoníaco 7N en MeOH, a una temperatura de 0°C, a través del fin de semana, a una temperatura de 20°C. Subsiguientemente, se procedió a añadir 5,5 g (146 mmol) de borhidrato sódico y, la mezcla, se dejó que subiera, desde los 0°C, hasta la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Se añadió agua y amoníaco y, la mezcla, se filtró, a través de decalite, y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa, se lavó con acetato de etilo y, las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secado. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con un gradiente formado a partir de DCM, metanol y amoníaco. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron hasta secado y se transformaron con HCl en éter dietílico, a la respectiva sal de clorhidrato. Rendimiento productivo: 4,4 g (37%). MS(m/e): 207,9 (MH⁺).

35

Intermediario 20Clorhidrato de 1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil-metil amina

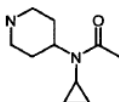
40



45 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del Intermediario 20, clorhidrato de (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir de la 4-fluoro-3-(trifluorometil)acetofenona (comercialmente disponible en el mercado) y metilamina. MS(m/e): 191,2/222,1 (MH⁺).

Intermediario 21N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-acetamida

50



55

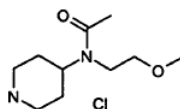
60 Se procedió a agitar una mezcla de 6,25 g (27 mmol) de 1-(benciloxicarbonil)-4-piperidinona (comercialmente disponible en el mercado), 1,83 g (32 mmol) de ciclopropil amina, 2,3 ml de ácido acético y 8,51 g (40 mmol) de triacetoxiborhidrato de sodio, desde una temperatura de 0°C, hasta la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Se añadió agua y Na₂CO₃ acuoso y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica, se lavó con NaCl saturado, acuoso, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó hasta secado. El residuo, se recogió en 100 ml DCM y 4,48 ml (32 mmol) NEt₃, y se añadieron 2,09 ml de cloruro de acetilo, y se dejó en régimen de agitación, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla, se evaporó, y se añadió insoluto y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de DCM, metanol y amoníaco. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron y, el residuo, se recogió en

65

metanol y se hidrogenó sobre Pd/C con H₂. El filtrado y la evaporación, proporcionaron 4,5 g (92 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro. MS(m/e): 183,2 (MH⁺).

Intermediario 22

5 Clorhidrato de N-(2-metoxi-etil)-N-piperidin-4-il-acetamida



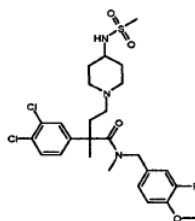
10

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de la N-ciclopropil-N-piperidin-4-il-acetamida (intermediario 22), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir de la 1-(benciloxicarbonil)-4-piperidinona (comercialmente disponible en el mercado y de la 2-metoxietilamina.

15 Se obtuvo el compuesto del epígrafe, como una sal de clorhidrato, mediante el tratamiento de la base libre con HCl. MS(m/e): 201,1(MH⁺).

Ejemplo 1

20 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-butiramida



25

30 Se procedió a agitar una mezcla de 30 mg de ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico crudo, 14 mg (0,068 mmol) de clorhidrato de (3-fluoro-4-metoxibencil)-metil-amina, 0,33 ml de TBTU/DMF (0,2N) y 50 µl de DIPEA en 1,2 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla se sometió a purificación, mediante HPLC preparativa, en fase inversa, eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt₃. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron,

35 para proporcionar 6,5 mg del compuesto del epígrafe. MS(m/e): 574,3 (MH⁺).

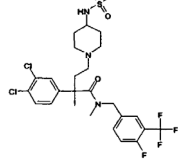
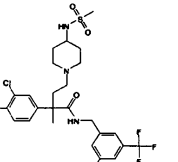
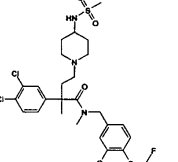
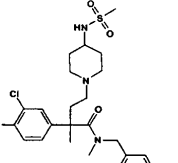
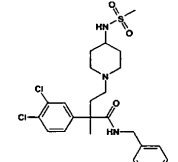
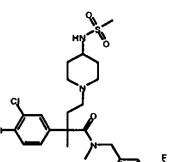
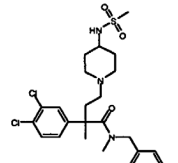
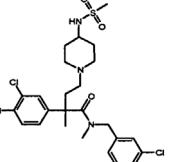
De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de la 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-butiramida (ejemplo 1), se prepararon derivados adicionales de piperidina, a partir de los materiales de partida listados en la Tabla 1. Opcionalmente, la mezcla

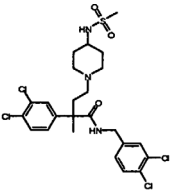
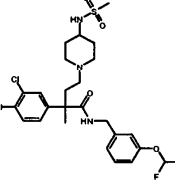
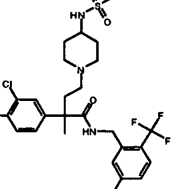
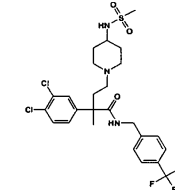
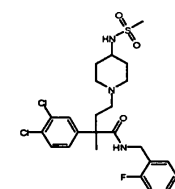
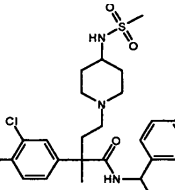
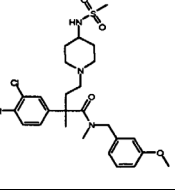
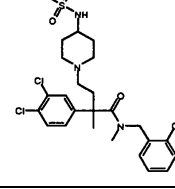
40 diastereoisomérica, se ha separado mediante cromatografía de columna. La Tabla 1, comprende los ejemplos que van desde el ejemplo 2 hasta el ejemplo 110.

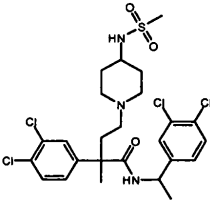
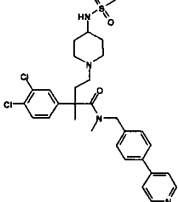
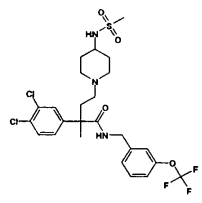
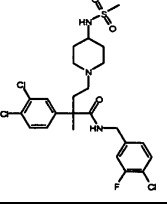
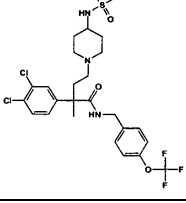
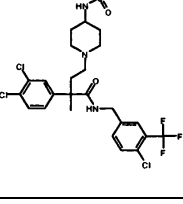
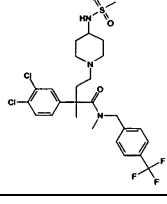
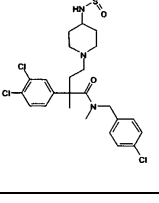
Tabla 1

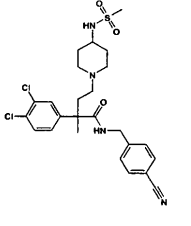
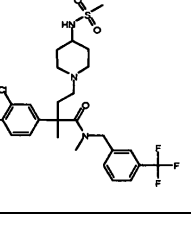
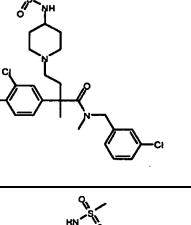
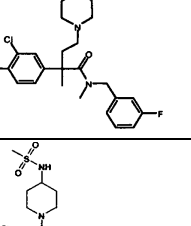
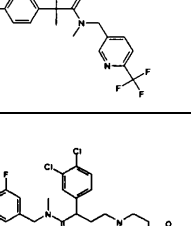
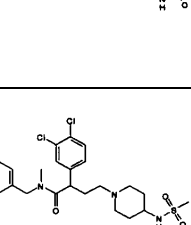
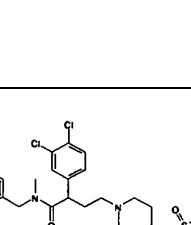
| Nº | estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH ⁺) | hNK3 ki (µM) |
|----|------------|-------|---|--|----------------------------------|--------------|
| 1 | | 574,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y (3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 574,3 | 0,1872 |
| 2 | | 582,6 | N-[Ciclopropil-(4-metoxifenil)-metil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y C-ciclopropil-C-(4-metoxifenil)-metilamina (comercialmente disponible) | 584,3 | 0,7035 |

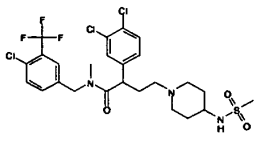
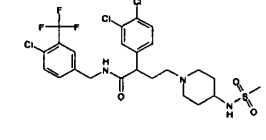
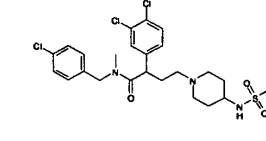
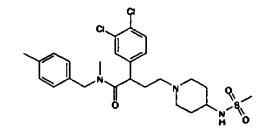
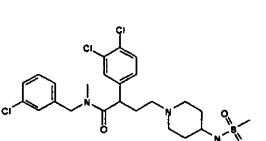
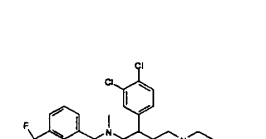
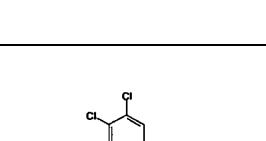
45

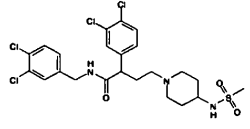
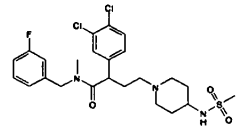
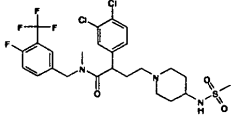
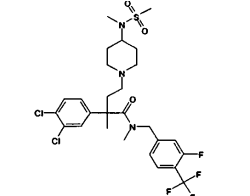
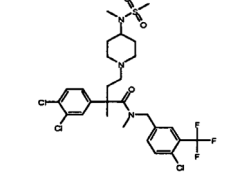
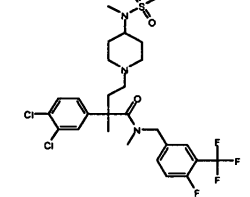
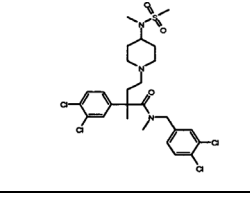
| | | | | | | |
|----|---|-------|--|--|-------|--------|
| 3 |  | 612,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y (4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-metilamina (comercialmente disponible) | 612,1 | 0,0232 |
| 4 |  | 648,5 | N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina (comercialmente disponible) | 648,3 | 0,1396 |
| 5 |  | 622,6 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(4-difluorometoxi-3-metoxi-bencil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y (4-difluorometoxi-3-metoxi-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 622,2 | 0,2716 |
| 6 |  | 540,6 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-N-(4-etilbencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y metil-(4-metil-bencil)-amina (comercialmente disponible) | 540,4 | 0,0774 |
| 7 |  | 555,6 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(4-dimetilamino-bencil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y (4-aminometil-fenil)-dimetil-amina (comercialmente disponible) | 555,3 | 0,6205 |
| 8 |  | 629,0 | N-(4-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y (4-cloro-3-trifluorometoxi-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 630,3 | 0,0226 |
| 9 |  | 612,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y (3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamina (comercialmente disponible) | 612,3 | 0,03 |
| 10 |  | 595,4 | N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y (3,4-dicloro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible) | 596,1 | 0,024 |

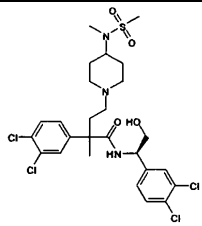
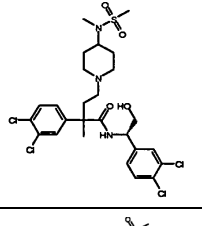
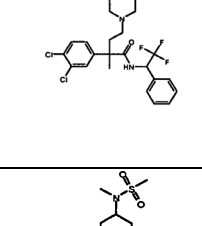
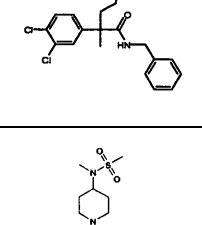
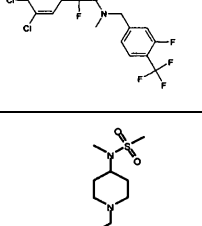
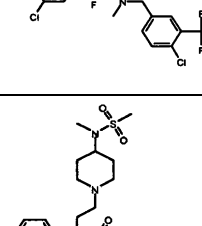
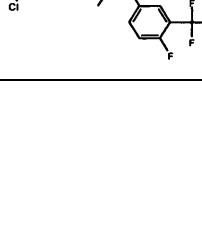
| | | | | | | |
|----|---|-------|--|---|-------|--------|
| 11 |  | 581,4 | N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y 3,4-diclorobencilamina (comercialmente disponible) | 582 | 0,0442 |
| 12 |  | 578,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(3-difluorometoxi-bencil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y 3-difluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible) | 578,1 | 0,3094 |
| 13 |  | 598,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(5-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y 5-fluoro-2-trifluorometil-bencilamina (comercialmente disponible) | 598,1 | 0,5804 |
| 14 |  | 580,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-N-(4-trifluorometilbencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y 4-trifluorometilbencilamina (comercialmente disponible) | 580 | 0,058 |
| 15 |  | 598,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y 2-fluoro-5-trifluorometil-bencilamina (comercialmente disponible) | 598,3 | 0,1661 |
| 16 |  | 561,0 | N-[1-(4-Cloro-fenil)-etil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y 1-(4-cloro-fenil)-etilamina (comercialmente disponible) | 562,5 | 0,1735 |
| 17 |  | 556,6 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-N-(3-metoxi-bencil)-2,N-dimetilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y (3-metoxi-bencil)-metilamina (comercialmente disponible) | 556,1 | 0,2127 |
| 18 |  | 561,0 | N-(2-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2,N-dimetilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y (2-cloro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible) | 560,2 | 0,0333 |

| | | | | | | |
|----|---|-------|---|---|-------|--------|
| 19 |  | 595,4 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y 1-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina (comercialmente disponible) | 596,3 | 0,0599 |
| 20 |  | 603,6 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-N-(4-piridin-4-ilbencil)-Butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y metil(4-piridin-4-il-bencil)-amina (comercialmente disponible) | 603,3 | 0.2032 |
| 21 |  | 596,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-N-(3-trifluorometoxi-bencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y 3-trifluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible) | 596,2 | 0,1468 |
| 22 |  | 564,9 | N-(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y 4-cloro-3-fluoro-bencilamina (comercialmente disponible) | 566,3 | 0,0708 |
| 23 |  | 596,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y 4-trifluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible) | 596,2 | 0,1403 |
| 24 |  | 614,9 | N-(4-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y 4-cloro-3-trifluorometoxi-bencilamina (comercialmente disponible) | 616,3 | 0,0714 |
| 25 |  | 594,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-N-(4-trifluorometilbencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina (comercialmente disponible) | 594,2 | 0,0287 |
| 26 |  | 561,0 | N-(4-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y (4-clorobencil)-metilamina (comercialmente disponible) | 560,3 | 0,0265 |

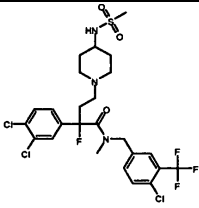
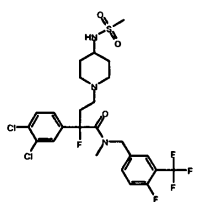
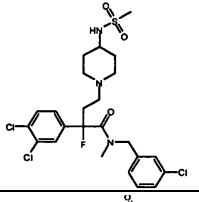
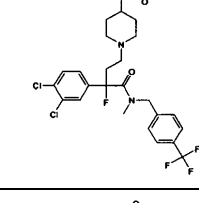
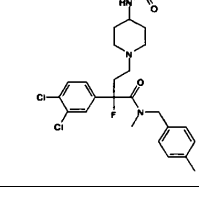
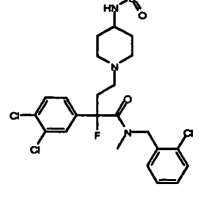
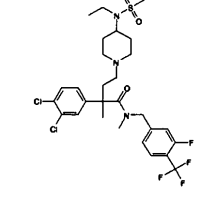
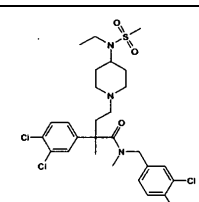
| | | | | | | |
|----|---|-------|--|--|-------|--------|
| 27 |  | 573,5 | N-(4-Ciano-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) 4-aminometilbenzonitrilo (comercialmente disponible) | 537,3 | 0,2633 |
| 28 |  | 594,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2,N-dimetil-N-(3-trifluorometilbencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y metil-(3-trifluorometilbencil)-amina (comercialmente disponible) | 594,2 | 0,0217 |
| 29 |  | 561,0 | N-(3-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y (3-cloro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible) | 560,5 | 0,0485 |
| 30 |  | 544,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(4-metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y (3-fluoro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible) | 544,2 | 0,1233 |
| 31 |  | 595,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2,N-dimetil-N-(6-trifluorometilpiridin-3-ilmetil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y metil-(6-trifluorometilpiridin-3-il-metil-amina (comercialmente disponible) | 595,2 | 0,5004 |
| 32 |  | 598,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 2) y clorhidrato de (3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamina (intermediario 12) | 598,3 | 0,0617 |
| 33 |  | 580,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-N-metil-N-(4-trifluorometilbencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 2) y metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina (comercialmente disponible) | 580,3 | 0,0816 |
| 34 | | 581,4 | N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 2) y (3,4-diclorobencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 582,1 | 0,0775 |

| | | | | | | |
|----|---|-------|---|--|-------|--------|
| 35 |  | 614,9 | N-(4-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 2) y (4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 616,1 | 0,1494 |
| 36 |  | 600,9 | N-(4-Cloro-3-trifluoroetil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y 4-Cloro-3-trifluorometil-bencilamina (comercialmente disponible) | 600,2 | 0,3541 |
| 37 |  | 546,9 | N-(4-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y (4-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 546,2 | 0,0787 |
| 38 |  | 526,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-N-metil-N-(4-metilbencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-metil-butírico (intermediario 1) y metil-(4-metil-bencil)-amina (comercialmente disponible) | 526,4 | 0,0929 |
| 39 |  | 546,9 | N-(3-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 2) y (3-Cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 546,2 | 0,2126 |
| 40 |  | 580,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-N-metil-N-(3-trifluorometilbencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 2) y metil-(3-trifluorometilbencil)-amina (comercialmente disponible) | 580,3 | 0,2801 |
| 41 |  | 546,9 | N-(2-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 2) y (2-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 546,2 | 0,2588 |

| | | | | | | |
|----|---|-------|--|---|-------|--------|
| 42 |  | 567,4 | N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 2) y 3,4-dicloro-bencilamina (comercialmente disponible) | 568,3 | 0,1919 |
| 43 |  | 530,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 2) y (3-Fluorobencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 530,1 | 0,2544 |
| 44 |  | 598,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 2) y clorhidrato de (4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-metil-amina (intermediario 13) | 598,3 | 0,1323 |
| 45 |  | 629,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 3) y clorhidrato de (3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamina, (intermediario 12) | 625,8 | 0,0085 |
| 46 |  | 643,0 | N-(4-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 3) y (4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-metilamina (comercialmente disponible en el mercado) | 641,8 | 0,0024 |
| 47 |  | 626,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 3) y clorhidrato de (4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-metilamina (intermediario 13) | 625,7 | 0,0021 |
| 48 |  | 609,4 | N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 3) y (3,4-dicloro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible) | 609,5 | 0,0036 |

| | | | | | | |
|----|---|-------|---|--|-------|--------|
| 49 |  | 625,4 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-2-metil-butiramida; diastereoisómero 1 | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 3) y 2-amino-2-(3,4-dicloro-fenil)-etanol (WO 2005058892) | 626,2 | 0,0055 |
| 50 |  | 625,4 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-2-metil-butiramida; diastereoisómero 2 | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 3) y 2-amino-2-(3,4-dicloro-fenil)-etanol (WO 2005058892) | 626,2 | 0,0521 |
| 51 |  | 594,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-2-metil-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 3) y 2,2,2-trifluoro-1-fenil-etilamina (comercialmente disponible) | 594,3 | 0,0187 |
| 52 |  | 526,6 | N-Bencil-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-2-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 3) y bencilamina (comercialmente disponible) | 525,8 | 0,0648 |
| 53 |  | 630,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-fluoro-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-N-metilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 4) y clorhidrato de (3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamina (intermediario 12) | 629,8 | 0,0183 |
| 54 |  | 647,0 | N-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-N-metilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 4) y (4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-metilamina (comercialmente disponible) | 645,7 | 0,0245 |
| 55 |  | 630,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-fluoro-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-N-metilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-[4-(metanosulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 4) y (4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-metilamina, hydrochloride (intermediario 13) | 629,8 | 0,0234 |

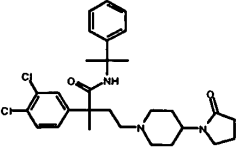
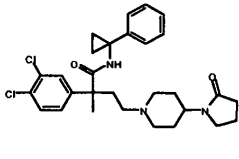
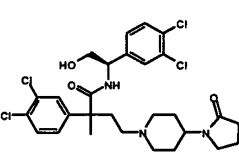
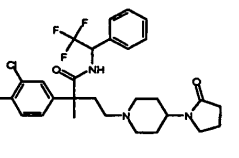
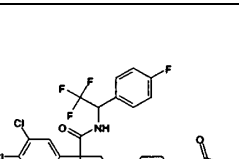
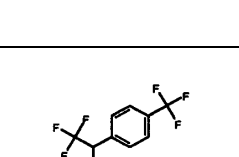
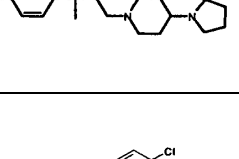
| | | | | | | |
|----|--|-------|--|--|-------|--------|
| 56 | | 613,4 | N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-2-fluoro-4-[4-(metano-sulfonilmetil-amino)-piperidin-1-il]-N-metilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-[4-(metano-sulfonil-metilamino)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 4) y (3,4-diclorobencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 613,7 | 0,0228 |
| 57 | | 652,6 | 4-[4-(Ciclopropil-metanosulfonilamino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido (ciclopropil-metano-sulfonilamino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-butírico (intermediario 6) y clorhidrato de (3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (intermediario 12) | 653,8 | 0,0059 |
| 58 | | 669,0 | N-(4-Cloro-3-trifluoro-metil-bencil)-4-[4-(ciclopropil-metano-sulfonilamino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido (ciclopropil-metano-sulfonilamino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-butírico (intermediario 6) y (4-cloro-3-trifluoro-metil-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 669,8 | 0,0036 |
| 59 | | 552,6 | 4-[4-(Ciclopropil-metanosulfonilamino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido (ciclopropil-metano-sulfonilamino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-butírico (intermediario 6) y clorhidrato de (4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-metil-amina, (intermediario 13) | 653,7 | 0,0043 |
| 60 | | 635,5 | 4-[4-(Ciclopropil-metanosulfonilamino)-piperidin-1-il]-N-(3,4-diclorobencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido (ciclopropil-metano-sulfonilamino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-butírico (intermediario 6) y (3,4-diclorobencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 635,5 | 0,0026 |
| 61 | | 616,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-fluoro-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 7) y clorhidrato de (3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amina (intermediario 12) | 616,1 | 0,08 |
| 62 | | 664,9 | N-(4-Clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 7) y (4-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 564,2 | 0.1052 |

| | | | | | | |
|----|---|-------|---|--|--------|--------|
| 63 |  | 632,9 | N-(4-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 7) y (4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 632,2 | 0,1169 |
| 64 |  | 616,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-fluoro-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-(4-Metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 7) y clorhidrato de (4-fFluoro-3-trifluorometilbencil)-metil-amina (intermediario 13) | 616,1 | 0,1219 |
| 65 |  | 564,9 | N-(3-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 7) y (3-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 564,2 | 0,3067 |
| 66 |  | 598,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-N-metil-N-(4-trifluorometilbencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 7) y metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina (comercialmente disponible) | 598,37 | 0,0843 |
| 67 |  | 544,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-N-metil-N-(4-metil-bencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 7) y metil-(4-metil-bencil)-amina (comercialmente disponible) | 546,2 | 0,3227 |
| 68 |  | 564,9 | N-(2-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-N-metil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-fluoro-4-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-butírico (intermediario 7) y (2-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 564,2 | 0,1585 |
| 69 |  | 640,6 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[4-(etilmétanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etilmétanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 9) y clorhidrato de (3-fluoro-4-trifluoro-metil-bencil)-metil-amina (intermediario 12) | 640,3 | 0,0024 |
| 70 |  | 623,5 | N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[4-(etil-métanosulfoni-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etilmétanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 9) y 3,4-dicloro-bencil)-metilamina (comercialmente disponible) | 634,3 | 0,0012 |

| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|----|------------|-------|--|--|---------------------|--------------|
| 71 | | 609,4 | N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 9) y 3,4-dicloro-bencil-amina (comercialmente disponible) | 610,1 | 0,0028 |
| 72 | | 568,0 | N-(4-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 9) y (4-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 590,2 | 0,0022 |
| 73 | | 657,0 | N-(4-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 9) y 4-cloro-3-trifluoro-metilbencilamina (comercialmente disponible) | 658,3 | 0,0015 |
| 74 | | 640,6 | 2-(3,4-Diclorofenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 9) y clorhidrato de 4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-metil-amina (intermediario 13) | 640,2 | 0,0013 |
| 75 | | 589,0 | N-(3-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 9) y (3-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 590,2 | 0,0039 |
| 76 | | 622,6 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-N-(4-trifluorometilbencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 9) y metil-(4-trifluoro-metilbencil)-amina (comercialmente disponible) | 622,4 | 0,0017 |
| 77 | | 568,6 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-N-(4-metil-bencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 9) y metil-(4-metil-bencil)-amina (comercialmente disponible) | 568,3 | 0,031 |

| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|----|------------|-------|---|---|---------------------|--------------|
| 78 | | 589,0 | N-(2-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetilbutiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 9) y ((2-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 590,2 | 0,0036 |
| 79 | | 639,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metilbutiramida; diastereoisómero 1 | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 9) y 2-amino-2-(3,4-diclorofenil)-etanol (WO 2005058892) | 640,3 | 0,0015 |
| 80 | | 639,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metilbutiramida; diastereoisómero 2 | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etilmetanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butírico (intermediario 9) y 2-amino-2-(3,4-diclorofenil)-etanol (WO 2005058892) | 640,2 | 0,0133 |
| 81 | | 602,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluoro-metil-bencil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y clorhidrato de (3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (intermediario 12) | 601,9 | 0,003 |
| 82 | | 585,4 | N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y (3,4-dicloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 585,7 | 0,0012 |
| 83 | | 571,4 | N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y 3,4-dicloro-bencil-amina (comercialmente disponible) | 569,7 | 0,0023 |
| 84 | | 551,0 | N-(4-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y (4-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 549,9 | 0,021 |

| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|----|------------|-------|--|--|---------------------|--------------|
| 85 | | 619,0 | N-(4-Cloro-3-trifluoroetilbencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y 4-cloro-3-trifluoro-etil-bencilamina (comercialmente disponible) | 619,7 | 0,0014 |
| 86 | | 602,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y clorhidrato de (4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-metil-amina (intermediario 13) | 601,9 | 0,0014 |
| 87 | | 551,0 | N-(3-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y (3-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 549,9 | 0,0046 |
| 88 | | 584,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-trifluorometil-bencil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina (comercialmente disponible) | 583,7 | 0,0018 |
| 89 | | 530,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2,N-dimetil-N-(4-metil-bencil)-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y metil-(4-metil-bencil)-amina (comercialmente disponible) | 529,9 | 0,053 |
| 90 | | 551,0 | N-(2-Cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y (3-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 551,8 | 0,0025 |
| 91 | | 516,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(1-fenil-etil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y 1-fenil-etilamina (comercialmente disponible) | 516,2 | 0,0512 |

| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|----|---|-------|--|--|---------------------|--------------|
| 92 |  | 530,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-N-(1-metil-1-fenil-etil)-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y 1-metil-1-fenil-etilamina (comercialmente disponible) | 530,2 | 0,9912 |
| 93 |  | 528,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(1-fenil-ciclo-propil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y 1-fenil-ciclopropilamina (comercialmente disponible) | 528,1 | 0,1842 |
| 94 |  | 601,4 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-4-[4-(2-oxo-Pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida; diastereoisómero 1 | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y 2-amino-2-(3,4-dicloro-fenil)-etanol (WO 2005058892) | 602,1 | 0,003 |
| 95 |  | 570,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y 2,2,2-trifluoro-1-fenil-etilamina (comercialmente disponible) | 572,2 | 0,0047 |
| 96 |  | 588,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etil]-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etilamina (comercialmente disponible) | 588,3 | 0,0072 |
| 97 |  | 638,5 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-[2,2,2-trifluoro-1-(4-trifluorometilfenil)-etil]-butiramida | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y 2,2,2-trifluoro-1-(4-trifluorometilfenil)-etilamina (comercialmente disponible) | 638,2 | 0,0081 |
| 98 |  | 601,4 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida; diastereoisómero 2 | Ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y 2-amino-2-(3,4-dicloro-fenil)-etanol (WO 2005058892) | 602,1 | 0,0499 |

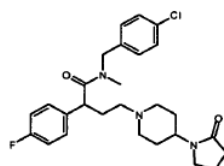
| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|-----|------------|-------|--|---|---------------------|--------------|
| 99 | | 590,5 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-2-metil-butiramide | Ácido 4-[4-(acetilmetil-amino)-piperidin-1-il] -2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y 3-fluoro-4-trifluorometil-bencilamina (comercialmente disponible) | 590,3 | 0,0058 |
| 100 | | 573,4 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetilbutiramida | Ácido 4-[4-(acetilmetil-amino)-piperidin-1-il] -2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y (3,4-dicloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 574,2 | 0,003 |
| 101 | | 559,4 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butiramida | Ácido 4-[4-(acetilmetil-amino)-piperidin-1-il] -2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y 3,4-dicloro-bencilamina (comercialmente disponible) | 560,2 | 0,0068 |
| 102 | | 539,0 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(4-cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 4-[4-(acetilmetil-amino)-piperidin-1-il] -2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y (4-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 538,3 | 0,0051 |
| 103 | | 606,9 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(4-cloro-3-trifluorometilbencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 4-[4-(acetilmetil-amino)-piperidin-1-il] -2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y (4-cloro-3-trifluorometilbencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 608,2 | 0,0022 |
| 104 | | 590,5 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetilbutiramida | Ácido 4-[4-(acetilmetil-amino)-piperidin-1-il] -2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y clorhidrato de (4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-metil-amina (intermediario 13) | 590,3 | 0,0023 |
| 105 | | 539,0 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(3-cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 4-[4-(acetilmetil-amino)-piperidin-1-il] -2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y (3-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 538,3 | 0,087 |

| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|-----|------------|-------|---|---|---------------------|--------------|
| 106 | | 572,5 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-N-(4-trifluorometilbencil)-butiramida | Ácido 4-[4-(acetilmetil-amino)-piperidin-1-il] -2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina (comercialmente disponible) | 572,2 | 0,0051 |
| 107 | | 518,5 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,Ndimetil-N-(4-metil-bencil)-butiramida | Ácido 4-[4-(acetilmetil-amino)-piperidin-1-il] -2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y metil-(4-metil-bencil)-amina (comercialmente disponible) | 518,4 | 0,0106 |
| 108 | | 539,0 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(2-cloro-bencil)-2-(3,4-diclorofenil)-2,N-dimetil-butiramida | Ácido 4-[4-(acetilmetil-amino)-piperidin-1-il] -2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y (2-cloro-bencil)-metil-amina (comercialmente disponible) | 538,5 | 0,012 |
| 109 | | 589,4 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida; diastereoisómero 1 | Ácido 4-[4-(acetilmetil-amino)-piperidin-1-il] -2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y 2-amino-2-(3,4-dicloro-fenil)-etanol (WO 2005058892) | 590,2 | 0,0056 |
| 110 | | 588,4 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida; diastereoisómero 2 | Ácido 4-[4-(acetilmetil-amino)-piperidin-1-il] -2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y 2-amino-2-(3,4-dicloro-fenil)-etanol (WO 2005058892) | 590,2 | 0,1103 |

Ejemplo 111

5 N-(4-cloro-bencil)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida

10

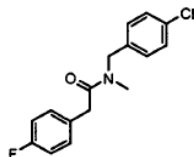


15

a) etapa 1:

N-(4-cloro-bencil)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-acetamida

5



10

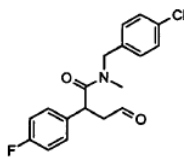
15 Se procedió a agitar una mezcla de 1,09 g (7 mmol) de ácido 4-fluorofenil acético, 1,37 g (9 mmol) de (4-clorobencil)-metil-amina, 2,84 g (9 mmol) de TBTU y 6 ml (35 mmol) de DIPEA en 50 ml de DMF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Después de la evaporación de todos los volátiles, se añadió Na₂CO₃ acuoso y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron hasta secado. El residuo, se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de acetato de etilo y heptano. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, para proporcionar 1,35 g (65 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo. MS(m/e): 292,2 (MH⁺).

20

b) etapa 2:

25 N-(4-cloro-bencil)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-4-oxo-butiramida

30



35

40 Se procedió a tratar una solución de 1,10 g (3,78 mmol) de N-(4-cloro-bencil)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metilacetamida en 10 ml de DMF, a una temperatura de 0 °C, con 0,18 g (4 mmol) de NaH (al 55% en aceite) y se dejó en régimen de agitación, a una temperatura de 40-50 °C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de proceder a enfriar a una temperatura de 0 °C, la mezcla, se trató con 0,80 g (5 mmol) de bromoacetaldehídodimetilacetal en 10 ml de DMF y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Después de la evaporación de todos los volátiles, el residuo, se trató con agua y THF y se añadió HCl 1N acuoso. La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de éter tert.-butilmetílico y heptano. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, para proporcionar 0,90 g del compuesto del epígrafe, el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional, en la etapa subsiguiente. MS(m/e): 332,4 (MH⁺).

45

c) etapa 3:

50

55 Se procedió a agitar una mezcla de 237 mg (0,71 mmol) de N-(4-cloro-bencil)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-4-oxo-butiramida, 131 mg (0,77 mmol) de 1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona, 0,226 (10,7 mmol) de triacetoxiborhidrato de sodio y 64 mg de ácido acético en 10 ml THF, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas. Se añadió agua y Na₂CO₃ acuoso y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de DCM, metanol y NH₃ acuoso. Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron. para proporcionar 277 mg (0,57 mmol) del compuesto del epígrafe, como una espuma de color blanco. MS(m/e): 486,4 (MH⁺).

55

60 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de la N-(4-cloro-bencil)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida (ejemplo 111), se han sintetizado derivados de piperidina, a partir de los materiales de partida listados en la Tabla 2. La Tabla 2, comprende los ejemplos 112 – 117.

Tabla 2

| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|-----|------------|-------|---|--|---------------------|--------------|
| 111 | | 486,0 | N-(4-Clorobencil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 4-fluorofenilacético, (4-clorobencil)-metilamina, bromoacetaldehído-dimetilacetil y 1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona | 486,4 | 0,4084 |
| 112 | | 536,9 | N-(4-Clorobencil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-metil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2,4-diclorofenilacético, (4-clorobencil)-metilamina, bromoacetaldehído-dimetilacetil y 1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona | 536,2 | 0,1281 |
| 113 | | 498,1 | N-(4-Clorobencil)-2-(4-metoxifenil)-N-metil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 4-metoxifenilacético, (4-clorobencil)-metil-amina, bromoacetaldehído-dimetilacetil y 1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona | 498,1 | 0,7748 |
| 114 | | 468,0 | N-(4-Clorobencil)-N-metil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-fenilbutiramida | Ácido fenilacético, (4-clorobencil)-metil-amina, bromoacetaldehído-dimetilacetil y 1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona | 468,3 | 0,5603 |
| 115 | | 536,9 | N-(4-Clorobencil)-2-(3,4-diclorofenil)-N-metil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 3,4-diclorofenilacético, (4-clorobencil)-metil-amina, bromoacetaldehído-dimetilacetil y 1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona | 536,1 | 0,0081 |
| 116 | | 504,0 | N-(4-Clorobencil)-2-(3,4-difluorofenil)-N-metil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 3,4-diclorofenilacético, (4-clorobencil)-metil-amina, bromoacetaldehído-dimetilacetil y 1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona | 504,2 | 0,1977 |
| 117 | | 503,5 | N-(4-Clorobencil)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-metil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido (6-cloro-piridin-3-il)-acético, (4-clorobencil)-metil-amina, bromoacetaldehído-dimetilacetil y 1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona | 503,2 | 0,2872 |

Se accedió a los enantiómeros, a parir de sus respectivos materiales de partidas (según se listan en la Tabla 3), mediante cromatografía de columna, en fase quiral apropiada. Los compuestos aislados, se transfirieron, opcionalmente, en sus respectivas sales, mediante tratamiento con ácido. La Tabla 3, comprende los ejemplos 118 – 124.

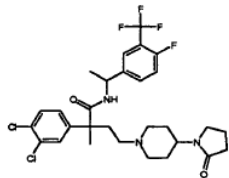
Tabla 3

| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontra do (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|-----|------------|-------|---|--|----------------------|--------------|
| 118 | | 639,2 | Clorhidrato de (S ó R)-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Separación quiral a partir del ejemplo 86 | 602,4 | 0,1709 |
| 119 | | 639,0 | Clorhidrato de (R ó S)-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Separación quiral a partir del ejemplo 86 | 602,4 | 0,0008 |
| 120 | | 601,4 | (R ó S)-2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[(S ó R)-1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Separación quiral a partir del ejemplo 94 | 602,4 | 0,002 |
| 121 | | 590,5 | (S ó R)-4-[4-(Acetilmetil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-ciclorofenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetilbutiramida | Separación quiral a partir del ejemplo 104 | 590,3 | 0,1735 |
| 122 | | 590,5 | (R ó S)-4-[4-(Acetilmetil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetilbutiramida | Separación quiral a partir del ejemplo 104 | 590,3 | 0,0015 |
| 123 | | 612,5 | (S ó R)-2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-4-(4-metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-butiramida | Separación quiral a partir del ejemplo 45 | 612,2 | 0,8004 |
| 124 | | 612,5 | (R ó S)- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-4-(4-metanosulfonil-amino-piperidin-1-il)-2,N-dimetil-butiramida | Separación quiral a partir del ejemplo 45 | 612,2 | 0,188 |

Ejemplo 125

2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida

5



10

Se procedió a agitar una mezcla de 0,1 g (0,22 mmol) de 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10), 0,068 g (0,027 mmol) de clorhidrato de 1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina (intermediario 20), 0,016 g (0,027 mmol) de HATU y 0,23 ml de DIPEA en 1,5 ml DMF, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla se sometió a purificación, mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt_3 . Las fracciones que contenían el producto, se evaporaron, para proporcionar 0,079 g (59 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite viscoso de color amarillo. MS(m/e): 601,9 (MH^+).

15

20

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de la 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida (ejemplo 125), se han preparado derivados de piperidina adicionales, a partir de los materiales de partida listados en la Tabla 4. Opcionalmente, se han separado las mezclas diastereoisoméricas / epiméricas, mediante cromatografía de columna. La Tabla 4, comprende los ejemplos que van desde el ejemplo 125 al ejemplo 169.

25

Tabla 4

| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (μM) |
|-----|------------|---------|--|--|---------------------|---------------------------|
| 125 | | 602,497 | 2-(3,4-Dicloro2-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y clorhidrato de 1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina (intermediario 19) | 601,9 | 0,0254 |
| 126 | | 616,523 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y clorhidrato de 1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil-metilamina (Intermediario 20) | 615,9 | 0,0303 |
| 127 | | 530,536 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-((S)-1-fenil-propil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y (S)-(-)-1-fenil-propilamina (comercialmente disponible) | 530,2 | 0,0052 |
| 128 | | 530,536 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-((R)-1-fenil-propil)-butiramida | Ácido 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y (R)-(+)-1-fenil-propilamina (comercialmente disponible) | 530,2 | 0,0902 |

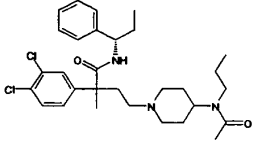
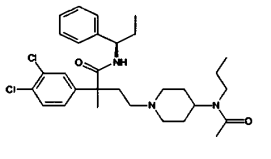
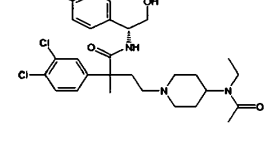
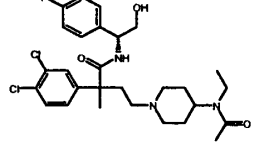
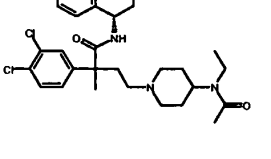
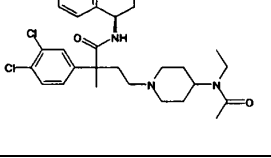
| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|-----|------------|---------|---|--|---------------------|--------------|
| 129 | | 550,449 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-(R ó S) metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y (R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-etanol (comercialmente disponible) | 550,4 | 0,0082 |
| 130 | | 550,499 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[(S ó R)-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) | 550,4 | 0,1007 |
| 131 | | 588,47 | 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida | Ácido 2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico (intermediario 10) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil-amina (comercialmente disponible) | 588,1 | 0,0034 |
| 132 | | 590,486 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-2-metil-butiramida | Ácido 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y clorhidrato de 1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina (intermediario19) | 589,9 | 0,0462 |
| 133 | | 520,497 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metilbutiramida | Ácido 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y (S)-(-)-1-fenilpropil-amina (comercialmente disponible) | 520,2 | 0,5257 |
| 134 | | 520,497 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metilbutiramida | Ácido 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y (R)-(-)-1-fenilpropil-amina (comercialmente disponible) | 520,3 | 0,0356 |
| 135 | | 576,459 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-N-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etil]-butiramida | Ácido 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etilamina (comercialmente disponible) | 575,8 | 0,0126 |

| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|-----|------------|---------|--|--|---------------------|--------------|
| 136 | | 554,943 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-[1-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 1) | Ácido 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y 4-clorofenilglicinol (comercialmente disponible) | 553,7 | 0,0096 |
| 137 | | 554,943 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-[1-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 2) | Ácido 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y 4-clorofenilglicinol (comercialmente disponible) | 553,7 | 0,056 |
| 138 | | 538,488 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 1) | Ácido 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y 4-fluorofenilglicinol (comercialmente disponible) | 538 | 0,0293 |
| 139 | | 538,488 | 4-[4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 2) | Ácido 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 11) y y 4-fluorofenilglicinol (comercialmente disponible) | 538 | 0,1415 |
| 140 | | 564,53 | 4-[4-(Acetil-ciclopropil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 1) | Ácido 4-[4-(acetil-ciclo-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-butírico (intermediario 14) y 4-fluorofenil-glicinol (comercialmente disponible) | 564,4 | 0,0333 |
| 141 | | 564,53 | 4-[4-(Acetil-ciclopropil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 2) | Ácido 4-[4-(acetil-ciclo-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-butírico (intermediario 14) y 4-fluorofenil-glicinol (comercialmente disponible) | 564,4 | 0,1648 |
| 142 | | 580,98 | 4-[4-(Acetil-ciclopropil-amino)-piperidin-1-il]-N-[1-(4-clorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butiramida (diastereoisómero 1) | Ácido 4-[4-(acetil-ciclo-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-butírico (intermediario 14) y 4-clorofenil-glicinol (comercialmente disponible) | 580,4 | 0,0109 |

| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|-----|------------|---------|--|--|---------------------|--------------|
| 143 | | 580,98 | 4-[4-(Acetil-ciclopropil-amino)-piperidin-1-il]-N-[1-(4-clorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butiramida (diastereoisómero 2) | Ácido 4-[4-(acetil-ciclopropilamino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-butírico (intermediario 14) y 4-clorofenil-glicinol (comercialmente disponible) | 580,4 | 0,0877 |
| 144 | | 615,43 | 4-[4-(Acetil-ciclopropil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 1) | Ácido 4-[4-(acetil-ciclopropilamino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-butírico (intermediario 14) y 3,4-di-cloro-fenilglicinol (comercialmente disponible) | 616,2 | 0,0101 |
| 145 | | 615,43 | 4-[4-(Acetil-ciclopropil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 2) | Ácido 4-[4-(acetil-ciclopropilamino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-butírico (intermediario 14) y 4-di-cloro-fenilglicinol (comercialmente disponible) | 616,2 | 0,0502 |
| 146 | | 582,54 | 4-[4-[Acetil-(2-metoxietil)-amino]-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 1) | Ácido 4-[4-[acetil-(2-metoxi-etil)-amino] piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 15) y 4-fluorofenilglicinol (comercialmente disponible) | 582,2 | 0,0007 |
| 147 | | 598,995 | 4-[4-[Acetil-(2-metoxietil)-amino]-piperidin-1-il]-N-[1-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butiramida | Ácido 4-[4-[acetil-(2-metoxi-etil)-amino] piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 15) y 4-clorofenilglicinol (comercialmente disponible) | 598,3 | 0,3824 |
| 148 | | 663,44 | 4-[4-[Acetil-(2-metoxietil)-amino]-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 1) | Ácido 4-[4-[acetil-(2-metoxi-etil)-amino] piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 15) y 3,4-di-clorofenil-glicinol (comercialmente disponible) | 634,2 | 0,0038 |
| 149 | | 562,578 | 4-[4-[Acetil-(2-metoxietil)-amino]-piperidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-N-[(S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 2) | Ácido 4-[4-[acetil-(2-metoxi-etil)-amino] piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 15) y 3,4-di-clorofenil-glicinol (comercialmente disponible) | 562,2 | 0,0609 |

| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|-----|------------|---------|--|--|---------------------|--------------|
| 150 | | 582,54 | 4-(4-[Acetil-(2-metoxietil)-amino]-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-(R ó S) metil-butiramida | Ácido 4-{4-[acetil-(2-metoxi-etil)-amino] piperidin-1-il}-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 15) y (R)-4-fluorofenilglicinol (comercialmente disponible) | 582,2 | 0,0017 |
| 151 | | 582,54 | 4-(4-[Acetil-(2-metoxietil)-amino]-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-(S ó R) metil-butiramida | Ácido 4-{4-[acetil-(2-metoxi-etil)-amino] piperidin-1-il}-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 15) y (R)-4-fluorofenilglicinol (comercialmente disponible) | 582,2 | 0,0211 |
| 152 | | 562,578 | 4-(4-[Acetil-(2-metoxietil)-amino]-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-N-((S)-1-fenil-propil)-butiramida | Ácido 4-{4-[acetil-(2-metoxi-etil)-amino] piperidin-1-il}-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 15) y (S)-(-)-1-fenilpropilamina (comercialmente disponible) | 562,2 | 0,0011 |
| 153 | | 562,578 | 4-(4-[Acetil-(2-metoxietil)-amino]-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-N-((R)-1-fenil-propil)-butiramida | Ácido 4-{4-[acetil-(2-metoxi-etil)-amino] piperidin-1-il}-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 15) y (R)-(+)-1-fenilpropilamina (comercialmente disponible) | 562,2 | 0,0609 |
| 154 | | 524,46 | 4-(4-Acetilamino-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-metilbutiramida (diastereoisómero 1) | Ácido 4-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 16) y 4-fluorofenilglicinol (comercialmente disponible) | 524,3 | 0,1703 |
| 155 | | 524,46 | 4-(4-Acetilamino-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-metilbutiramida (diastereoisómero 2) | Ácido 4-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 16) y 4-fluorofenilglicinol (comercialmente disponible) | 524,3 | 0,0138 |
| 156 | | 540,916 | 4-(4-Acetilamino-piperidin-1-il)-N-[1-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butiramida (diastereoisómero 1) | Ácido 4-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 16) y 4-clorofenilglicinol (comercialmente disponible) | 540,3 | 0,0505 |

| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|-----|------------|---------|---|---|---------------------|--------------|
| 157 | | 540,916 | 4-(4-Acetilamino-piperidin-1-il)-N-[1-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butiramida (diastereoisómero 2) | Ácido 4-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 16) y 4-clorofenilglicinol (comercialmente disponible) | 540,3 | 0,7727 |
| 158 | | 575,36 | 4-(4-Acetilamino-piperidin-1-il)-N-[(R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 1) | Ácido 4-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 16) y y 3,4-di-clorofenil-glicinol (comercialmente disponible) | 576,3 | 0,0346 |
| 159 | | 575,36 | 4-(4-Acetilamino-piperidin-1-il)-N-[(S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 2) | Ácido 4-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 16) y 3,4-di-clorofenil-glicinol (comercialmente disponible) | 576,3 | 0,2582 |
| 160 | | 524,461 | 4-(4-Acetilamino-piperidin-1-il)-N-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida | Ácido 4-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 16) y y (R)-4-fluorofenil-glicinol (comercialmente disponible) | 524,4 | 0,1998 |
| 161 | | 504,498 | 4-(4-Acetilamino-piperidin-1-il)-N-[(S)-1-fenil-propil]-butiramida | Ácido 4-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 16) y (S)-(-)-1-fenil-propilamina (comercialmente disponible) | 504,2 | 0,0442 |
| 162 | | 566,541 | 4-[4-(Acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (epímero 1) | Ácido 4-[4-(acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 17) y (R)-4-fluorofenil-glicinol (comercialmente disponible) | 566,4 | 0,0005 |
| 163 | | 566,541 | 4-[4-(Acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (epímero 2) | Ácido 4-[4-(acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butírico (intermediario 17) y (R)-4-fluorofenil-glicinol (comercialmente disponible) | 566,4 | 0,0056 |

| Nº | Estructura | MW | Nombre sistemático | Materiales de partida | MW encontrado (MH+) | hNK3 ki (µM) |
|-----|---|---------|---|--|---------------------|--------------|
| 164 |  | 546,579 | 4-[4-(Acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-N-((S)-1-fenil-propil)-butiramida | Ácido 4-[4-(acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metilbutírico (intermediario 17) y (S)-(-)-1-fenilpropilamina (comercialmente disponible) | 540,3 | 0,0008 |
| 165 |  | 546,579 | 4-[4-(Acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-N-((R)-1-fenil-propil)-butiramida | Ácido 4-[4-(acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metilbutírico (intermediario 17) y (R)-(+)-1-fenilpropilamina (comercialmente disponible) | 546,2 | 0,0145 |
| 166 |  | 552,514 | 4-[4-(Acetil-etil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (epímero 1) | Ácido 4-[4-(acetil-etil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metilbutírico (intermediario 18) y (R)-4-fluorofenil-glicinol (comercialmente disponible) | 552,4 | 0,0022 |
| 167 |  | 552,514 | 4-[4-(Acetil-etil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-Quoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (epímero 2) | Ácido 4-[4-(acetil-etil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metilbutírico (intermediario 18) y (R)-4-fluorofenil-glicinol (comercialmente disponible) | 552,4 | 0,0349 |
| 168 |  | 532,552 | 4-[4-(Acetil-etil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-N-((S)-1-fenil-propil)-butiramida | Ácido 4-[4-(acetil-etil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metilbutírico (intermediario 18) y (S)-(-)-1-fenil-propilamina (comercialmente disponible) | 532,2 | 0,003 |
| 169 |  | 532,552 | 4-[4-(Acetil-etil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-N-((R)-1-fenil-propil)-butiramida | Ácido 4-[4-(acetil-etil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metilbutírico (intermediario 18) y (R)-(+)-1-fenil-propilamina (comercialmente disponible) | 532,3 | 0,0576 |

La formación de sales, se realiza a la temperatura ambiente, en concordancia con procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica, los cuales son en sí mismo conocidos, y que son familiares para cualquier persona experta en el arte especializado de la técnica. Aquí, entran en consideración, no únicamente sales con ácidos orgánicos, sino también, sales con ácidos inorgánicos. Son ejemplos de tales tipos de sales, los clorhidratos, los bromhidratos, los sulfatos, los nitratos, los citratos, los acetatos, los maleatos, los succinatos, los metan-sulfonatos, los p-toluenosulfonatos, y por el estilo.

- 5 Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I, y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente utilizables, poseen unas valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son moduladores alostéricos positivos de los receptores de

neuroquinina 3 (NK-3). Los compuestos, se investigaron en concordancia con los tests de ensayo que se proporcionan abajo, a continuación.

Test de ensayo de unión, competitivo, [³H]SR14280

- 5 Se procedió a realizar un experimento de ensayo o unión del receptor hNK3, utilizando el [³H]SR142801 (N° de catálogo, TRKI035, actividad específica: 74,0 Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK limited, Buckinghamshire, UK) y membrana aislada de células HEK293, que expresan, de una forma transitoria, el receptor NK3 humano, recombinante. Después de descongelarse, los homogenatos de membrana, se centrifugaron, a 48.000 X g, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a una temperatura de 4 °C, los gránulos se volvieron a suspender en un tampón de unión 50 mM Tris-HCl, 4 mM MnCl₂, 1 μM fosforamidon, 0,1% BSA, a un valor pH 7,4, a una concentración de ensayo final de 5 μg proteína / pozo. Para los experimentos de inhibición, se procedió a incubar las membranas, con [³H] SR142801, a una concentración igual al valor K_D del radioligando, y 10 concentraciones del compuesto inhibitorio (0,0003 - 10 μM) (en un volumen total de reacción de 500 μl), durante un transcurso de tiempo de 15 de 75 minutos, a la temperatura ambiente (RT). Al final de la incubación, las membranas, se filtraron en una unidad filtrante del tipo "Unitfilter" (microplaca blanca de 96 pozos, con filtro CF/C unido, preincubado, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, en 0,3% PEI + 0,3% BSA, Packard BioScience, Meriden, CT) con un recolector del tipo "Filtermate 196 harvester" (Packard BioScience) y se lavaron, 4 veces, con un tampón 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, enfriado con hielo. Se midió la unión no específica, en presencia de 10 μM SB222200, para ambos radioligandos. La radiactividad, en el filtro, se contó (5 minutos), en un contador de centelleo de microplaca del tipo "Packard Top-count microplate scintillation counter", con una corrección de extinción, después de la adición de 45 μl de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Switzerland), y agitando, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Las curvas de inhibición, se ajustaron, según la ecuación de Hill: $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{n_H})$, en donde, n_H = factor de inclinación, utilizando un sistema de software informático correspondiente al tipo "Excel-fit 4 software" (Microsoft). Los valores de IC₅₀, se derivaron de la curva de inhibición y de los valores de la constante de afinidad (K_i), utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$, en donde, [L], es la concentración de radioligando y, K_D, es su constante de disociación al receptor, derivada de la isoterma de saturación. Todos los experimentos, se realizaron por duplicado, y se calculó la media ± error standard (SEM) de los valores individuales de K_i.
- 20
- 25
- 30 Algunos resultados de los compuestos con una buena afinidad del receptor hNK-3, se muestran en la tabla 1 que se facilita a continuación.

| N° de Ejemplo | K _i NK3 h (μM) | N° de Ejemplo | K _i NK3 h (μM) |
|---------------|---------------------------|---------------|---------------------------|
| 45 | 0,0085 | 94 | 0,003 |
| 35 46 | 0,0024 | 95 | 0,0047 |
| 47 | 0,0021 | 96 | 0,0072 |
| 48 | 0,0036 | 99 | 0,0058 |
| 49 | 0,0055 | 100 | 0,003 |
| 57 | 0,0059 | 101 | 0,0068 |
| 40 58 | 0,0036 | 102 | 0,0051 |
| 59 | 0,0043 | 103 | 0,0022 |
| 60 | 0,0026 | 104 | 0,0023 |
| 69 | 0,0024 | 105 | 0,0087 |
| 70 | 0,0012 | 106 | 0,0051 |
| 45 71 | 0,0028 | 109 | 0,0056 |
| 72 | 0,0022 | 115 | 0,0081 |
| 73 | 0,0015 | 119 | 0,0008 |
| 74 | 0,0013 | 120 | 0,002 |
| 75 | 0,0039 | 122 | 0,0015 |
| 50 76 | 0,0017 | 127 | 0,0052 |
| 77 | 0,0031 | 129 | 0,0082 |
| 78 | 0,0036 | 131 | 0,0034 |
| 79 | 0,0015 | 136 | 0,0096 |
| 81 | 0,003 | 146 | 0,0007 |
| 55 82 | 0,0012 | 148 | 0,0038 |
| 83 | 0,0023 | 150 | 0,0017 |
| 84 | 0,0021 | 152 | 0,0011 |
| 85 | 0,0014 | 162 | 0,0005 |
| 86 | 0,0014 | 163 | 0,0056 |
| 60 87 | 0,0046 | 164 | 0,0008 |
| 88 | 0,0018 | 166 | 0,0022 |
| 89 | 0,0053 | 168 | 0,003 |
| 90 | 0,0025 | | |

- 65 Los compuestos de la fórmula (I), así como también sus sales de adición de ácidos, farmacéuticamente utilizables, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones

farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, o suspensiones. La administración, no obstante, puede también administrarse rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

5 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente utilizables, pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o derivados de éste, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., pueden utilizarse como tales tipos de excipientes, por ejemplo, para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los excipientes apropiados, para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.

15 Los excipientes apropiados, para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los excipientes apropiados, para las soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

20 Los excipientes apropiados, para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, etc.

25 Adicionalmente, además, las preparaciones farmacéuticas, pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes (condimentos), sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstas pueden también contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

30 La dosificación, puede variar, dentro de unos amplios límites y, por supuesto, ésta se ajustará a los requerimientos individuales en cada caso particular. De una forma general, en el caso de la administración oral, una dosificación diaria de aproximadamente 10 a 1000 mg por persona, de un compuesto de la fórmula general (I), debería ser apropiada, a pesar de que, el anteriormente citado límite superior, puede también excederse, en caso necesario.

Ejemplo A

35 Tabletas

Las tabletas de la composición que se facilita a continuación, se fabrican de la forma usual:

| | <u>mg / tableta</u> |
|-----------------------------|---------------------|
| Substancia activa | 5 |
| Lactosa | 45 |
| Almidón de maíz | 15 |
| 45 Celulosa microcristalina | 34 |
| Estearato magnésico | 1 |
| Peso de la tableta | 100 |

Ejemplo B

50 Cápsulas

Se fabrican cápsulas de la composición que se facilita a continuación:

| | <u>mg / cápsula</u> |
|-----------------------------------|---------------------|
| Substancia activa | 10 |
| Lactosa | 155 |
| Almidón de maíz | 30 |
| Talco | 5 |
| 60 Peso de la carga de la cápsula | 200 |

Se procede, en primer lugar, a mezclar la substancia activa, la lactosa y el almidón de maíz, en un mezclador y, a continuación, en una máquina trituradora. La mezcla, se devuelve al agitador, se añade el talco a ésta, y se procede a mezclar a fondo. La mezcla, se carga, mecánicamente, en las cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo CSupositorios

Se fabrican supositorios de la composición que se facilita a continuación:

5

| | <u>mg / supositorio</u> |
|------------------------|-------------------------|
| Substancia activa | 10 |
| Masa para supositorios | 1285 |
| Total | 1300 |

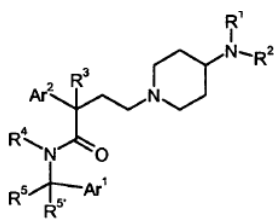
10

Se procede a fundir la masa para supositorios, en un recipiente de vidrio o de acero, se procede a mezclar a fondo, y se enfría a una temperatura de 45°C. A continuación de ello, la substancia activa, se añade a ésta, y se procede a agitar, hasta que ésta se haya dispersado completamente. La mezcla, se vierte en los moldes de supositorios del tamaño apropiado, se deja enfriar y, a continuación, se retiran los supositorios de los molde, y se envasan individualmente en papel de cera o en folio metálico.

15

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula general



en donde,

- 15 Ar¹/Ar² son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, fenilo ó piridinilo, los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por alcoxi, alquilo inferior sustituido por ciano, di-alquilamino inferior, piridinilo ó ciano;
- 20 R¹, es hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)₂O-alquilo inferior, ó cicloalquilo;
- R², es -S(O)₂-alquilo inferior ó -C(O)-alquilo inferior;
- ó R¹ y R² forman, conjuntamente con el átomo de N al cual se encuentran éstas unidas, un grupo pirrolidin-2-ona ó piperidin-2-ona;
- R³, es hidrógeno, halógeno ó alquilo inferior;
- R⁴, es hidrógeno ó alquilo inferior;
- 25 R⁵/R^{5'} son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxilo ó cicloalquilo;
- ó R⁵ y R^{5'} forman, conjuntamente con el átomo de hidrógeno al cual se encuentran éstas unidas, un grupo cicloalquilo;
- ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

2.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, Ar¹ y Ar², son ambas fenilo.

3.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, R¹ es metilo y R² es S(O)₂CH₃.

- 35 4.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 3, compuestos éstos los cuales son:
- (3,4-dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-4-[4-(metanosulfonyl-metil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida
- N-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonyl-metil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida
- 40 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-[4-(metanosulfonyl-metil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida
- N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(metanosulfonyl-metil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida ó
- 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxil-etil]-4-[4-(metanosulfonyl-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butiramida; diastereoisómero 1.

45 5.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, R¹ es ciclopropilo y R² es S(O)₂CH₃.

- 6.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, cuyos compuestos son
- 4-[4-(ciclopropil-metanosulfonyl-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-butiramida
- 50 N-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-[4-(ciclopropil-metanosulfonyl-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-butiramida
- 4-[4-(ciclopropil-metanosulfonyl-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-butiramida ó
- 55 4-[4-(ciclopropil-metanosulfonyl-amino)-piperidin-1-il]-N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetilbutiramida.

7.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, R¹ es etilo y R² es S(O)₂CH₃.

- 8.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 7, compuestos éstos los cuales son
- 60 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonyl-amino)-piperidin-1-il]-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-butiramida
- N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonyl-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida
- N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonyl-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butiramida
- N-(4-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonyl-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida
- 65 N-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonyl-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida

- 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-butiramida
 N-(3-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida
 5 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-N-(4-trifluorometil-bencil)-butiramida
 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-N-(4-metil-bencil)-butiramida
 N-(2-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2,N-dimetil-butiramida
 ó
 10 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-[4-(etil-metanosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-2-metil-butiramida; diastereoisómero 1.
- 9.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, R¹ y R² forman, conjuntamente con el átomo de N al cual se encuentran unidas, un grupo pirrolidin-2-on.
- 15 10.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 9, compuestos éstos los cuales son
 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 N-(4-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 20 N-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 N-(3-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-trifluorometil-bencil)-butiramida
 25 2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-N-(4-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 N-(2-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida;
 diastereoisómero 1
 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)-butiramida
 30 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-butiramida
 N-(4-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 (R ó S)-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 35 (R ó S)-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(S ó R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida
 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-N-((S)-1-fenil-propil)-butiramida
 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-(R ó S)metil-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida ó
 40 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-metil-4-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-butiramida.
- 11.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, R¹ es alquilo inferior y R² es C(O)CH₃.
- 12.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, los compuestos son
 45 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-2-metil-butiramida
 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-butiramida
 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(3,4-dicloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-butiramida
 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(4-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-butiramida
 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetilbutiramida
 50 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetilbutiramida
 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-(3-cloro-bencil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-butiramida
 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2,N-dimetil-N-(4-trifluorometil-bencil)-butiramida
 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida;
 diastereoisómero 1
 55 (R ó S)-4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,N-dimetil-butiramida
 4-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-il]-N-[1-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metilbutiramida
 (diastereoisómero 1)
 4-[4-(acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-metilbutiramida
 60 (epímero 1)
 4-[4-(acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-metilbutiramida
 (epímero 2)
 4-[4-(acetil-propil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-N-((S)-1-fenil-propil)-butiramida
 4-[4-(acetil-etil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-metilbutiramida
 65 (epímero 1) ó
 4-[4-(acetil-etil-amino)-piperidin-1-il]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-N-((S)-1-fenil-propil)-butiramida.

13.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, R¹ es -(CH₂)₂OCH₃ y R₂ es C(O)CH₃.

14.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 13, en donde, los compuestos, son
 5 4-{4-[acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-piperidin-1-il}-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero 1)

4- {4-[acetil-(2- metoxi- etil)-amino]-piperidin- 1-il}- 2-(3,4- dicloro- fenil)-N-[[1-(3,4- dicloro- fenil)- 2- hidroxietil]-2- metil-butiramida (diastereoisómero 1)

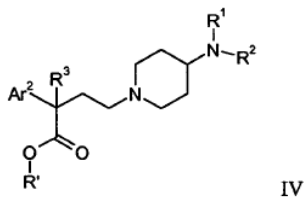
4-{4-[acetil-(2- metoxi- etil)-amino]-piperidin- 1- il}- 2-(3,4- dicloro- fenil)-N-[(R)- 1-(4- fluoro- fenil)- 2- hidroxietil]-

2-(R ó S) metil-butiramida ó

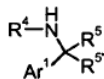
4-{4-[acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-piperidin-1-il}-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-N-((S)-1-fenil-propil)-butiramida.

15.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, procedimiento éste, el cual comprende

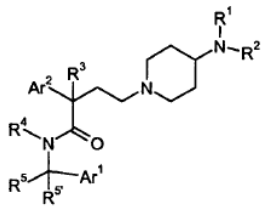
a) escindir un grupo protector O, bajo condiciones básicas, a partir de un compuesto de la fórmula IV



y hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV, bajo condiciones de acoplamiento, con una amina de la fórmula



para la consecución de un compuesto de la fórmula



en donde, las definiciones, tienen el mismo significado que el que se ha descrito en la reivindicación 1 y, en caso deseado, convertir los compuestos obtenidos, en sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables.

16.- Un compuesto, según la reivindicación 1, siempre que se prepare mediante un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 15.

17.- Un medicamento que contiene uno o más compuestos según se reivindican en una cualquiera de las reivindicaciones 1 -14 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18.- Un medicamento, según la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

19.- El uso de un compuesto, según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).