

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 822**

51 Int. Cl.:

C07D 241/02 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08786826 .1**

96 Fecha de presentación: **04.08.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2188266**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2010**

54 Título: **Nuevos derivados de piperazina-amida**

30 Prioridad:

13.08.2007 EP 07114219

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

28.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

28.12.2012

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**DEHMLow, HENRIETTA;
KUHN, BERND;
OBST SANDER, ULRIKE;
ROEVER, STEPHAN;
SCHULZ-GASCH, TANJA;
WRIGHT, MATTHEW y
WYLER, RENÉ**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

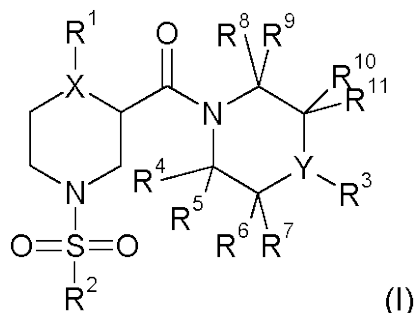
ES 2 393 822 T3

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

Nuevos derivados de piperazina-amida

5 La invención se refiere a nuevos derivados de piperazina-amida de la fórmula (I)



en la que

- 10 X es N o CH;
 Y es N o CH;
 R¹ es alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior, en los que arilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior;
 R² es alquilo inferior, arilo o heteroarilo elegido del grupo constituido por isoxazolilo, quinolinilo, tiofenilo y piridinilo, cuyo arilo o hetroarilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes elegidos con independencia del grupo constituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo y fenilo;
 15 R³ es arilo o un heteroarilo elegido del grupo constituido por piridinilo y piracinilo, cuyo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes elegidos con independencia del grupo constituido por halógeno, alquilo inferior y fluoro-alquilo inferior;
 20 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son hidrógeno;
 en donde
 "arilo" es fenilo;
 "alquilo inferior" es un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a siete átomos de carbono;
 25 y
 "alcoxi inferior" es el grupo R'-O-, en donde R' es un alquilo inferior.

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos mencionados, a preparaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos así como al uso de estos compuestos para la fabricación de preparaciones farmacéuticas.

Los receptores X del hígado (LXR) son miembros de un gran grupo de receptores de hormonas nucleares. Los LXR se activan por acción de oxiesteroles endógenos y glucosa y regulan la transcripción de genes que controlan múltiples mecanismos metabólicos. Se han descrito dos subtipos, el LXR-alfa y el LXR-beta (Willy, P.J. y col., Genes Dev. 9, 1033-45, 1995; Song, C. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 10809-13, 1994). El LXR-beta se expresa de modo omnipresente, mientras que el LXR-alfa se expresa de forma predominante en los tejidos que metabolizan el colesterol, por ejemplo el hígado, el tejido adiposo, el intestino y el macrófago. Los LXR modulan una gran variedad de respuestas fisiológicas, que incluyen la regulación de la absorción de colesterol, la eliminación del colesterol (síntesis de ácidos biliares) y el transporte del colesterol de los tejidos periféricos a través de las lipoproteínas del plasma hacia el hígado. Parece además que las LXR regulan los genes que intervienen en el metabolismo de la glucosa, el metabolismo del colesterol en el cerebro, la diferenciación celular y la apoptosis, la inflamación y las enfermedades infecciosas (Geyerregger, R. y col., Cell. Mol. Life Sci. 63, 524-539, 2006).

Aproximadamente la mitad de los pacientes que sufren enfermedades de arterias coronarias tienen concentraciones bajas de colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL-C) en el plasma. La función ateroprotectora del HDL se puso en evidencia por primera vez hace casi 25 años y ha estimulado la exploración de los factores genéticos y ambientales que influyen en los niveles del HDL-C (Miller N.E., Lipids 13, 914-9, 1978). La función protectora del HDL deriva de su rol en un proceso denominado transporte inverso de colesterol (Forrester, J.S. y Shah, P.K., Am. J. Cardiol. 98, 1542-49, 2006). El HDL media en la eliminación del colesterol de las células de los tejidos periféricos, incluidas las células esponjosas de macrófagos de las lesiones ateroscleróticas de la pared arterial. El HDL entrega su colesterol al hígado y a los órganos metabolizadores de esteroides para convertirlos en bilis y eliminarlos junto con las heces. Los estudios realizados han demostrado que los niveles altos de HDL-C son un preaviso de riesgo de enfermedades de arterias coronarias con independencia de los niveles del colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL-C) (Gordon, T. y col., Am. J. Med. 62, 707-14, 1977).

En la actualidad, el predominio estimado ajustado a la edad entre los americanos de 20 años de edad y mayores, que tienen un HDL-C inferior a 35 mg/ml, es del 16 % (hombres) y del 5,7 % (mujeres). Un cambio sustancial del HDL-C se logra habitualmente por tratamiento con niacina en varias formulaciones. Sin embargo, los efectos secundarios desfavorables importantes limitan el potencial terapéutico de esta estrategia.

Se ha observado que en torno al 90 % de los 14 millones de pacientes de Estados Unidos, a los que se ha diagnosticado una diabetes de tipo 2, tienen sobrepeso o son obesos y una proporción elevada de pacientes diabéticos de tipo 2 tienen concentraciones anormales de lipoproteínas. Los estudios han puesto de manifiesto que la prevalencia de colesterol total > 240 mg/dl es del 37% en varones diabéticos y del 44% en las mujeres. Las proporciones para el paso del LDL-C > 160 mg/dl son del 31% y del 44% y para el HDL-C < 35 mg/dl son del 28% y del 11% en hombres y mujeres diabéticos, respectivamente. La diabetes es una enfermedad en la que disminuye la capacidad del paciente de controlar los niveles de glucosa en la sangre debido a un desequilibrio parcial de la respuesta a la acción de la insulina. La diabetes de tipo II (T2D) se llama también diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM) y se ha constatado que afecta al 80-90 % del conjunto de pacientes diabéticos de los países desarrollados. En la T2D, los islotes de Langerhans del páncreas continúan produciendo insulina. Pero, los órganos diana de la acción de la insulina, principalmente los músculos, el hígado y el tejido adiposo, muestran una profunda resistencia a la estimulación de la insulina. El cuerpo continúa compensándolo mediante la producción de niveles elevados, fisiológicamente inadecuados, de insulina, que terminan por disminuir en los últimos estadios de la enfermedad, debido al agotamiento y al fallo de la capacidad del páncreas para producir insulina. Por tanto, la T2D es un síndrome cardiovascular-metabólico asociado con múltiples cuadros patológicos concomitantes, incluida la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la hipertensión, la disfunción endotelial y la aterosclerosis inflamatoria.

En la actualidad, la primera línea de tratamiento de la dislipidemia y diabetes consiste en general en una dieta baja en grasas y baja en glucosa, el ejercicio y la pérdida de peso. Sin embargo, la tolerancia puede ser moderada y, a medida que progresa la enfermedad, puede hacerse necesario el tratamiento de diversas deficiencias metabólicas con agentes moduladores de lípidos, por ejemplo con estatinas y fibratos para la dislipidemia y con fármacos hipoglucémicos, p.ej. sulfonilureas, metformina o sensibilizadores de insulina del grupo de las tiazolidinonas (TZD) de los antagonistas PPAR γ , para la resistencia a la insulina. Los estudios recientes proporcionan evidencias de que los moduladores de los LXR podrían traducirse en compuestos de mayor potencial terapéutico y, como tales, los moduladores de los LXR podrían mejorar el perfil de lípidos en el plasma y aumentar los niveles de HDL-C (Lund, E.G. y col., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23, 1169-77, 2003; Mitro, N. y col., *Nature* 445, 219-23, 2007). Se sabe además que los LXR controlan la liberación de colesterol de las células esponjosas de macrófagos después de una lesión aterosclerótica y se ha constatado que los agonistas de los LXR son ateroprotectores (Joseph, S.B. y Tontonoz, P., *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 192-7, 2003). Por tanto, los moduladores de LXR podrían constituir un tratamiento eficaz de la enfermedad aterosclerótica que subyace a la enfermedad cardiovascular y de la mortalidad de producen la apoplejía y las enfermedades cardíacas. Las observaciones recientes sugieren además que hay un efecto independiente mediado por los LXR en la sensibilización de la insulina además de su rol ateroprotector (Cao, G. y col., *J. Biol. Chem.* 278, 1131-6, 2003). Por tanto, los moduladores de LXR pueden tener una eficacia terapéutica superior en el incremento del HDL y en la ateroprotección, con efectos adicionales en la diabetes, si se comparan con las terapias convencionales.

Se citan también la US 2005/0288317 A1, UAS 5.965.559, WO 2005/121093 A1, WO 2004/076418 A1, Bennett et al, *Expert Opin. Ther. Patents* (2004) 14 (7) y WO 2008/119657 A1.

Se ha observado que los nuevos compuestos de la presente invención se fijan sobre y activan selectivamente al LXR-alfa y al LXR-beta o coactivan al LXR-alfa y al LXR-beta. Por consiguiente se reduce la absorción del colesterol, se aumenta el colesterol HDL y se reduce la aterosclerosis inflamatoria. Dado que múltiples facetas de la dislipidemia combinada y de la homeostasis del colesterol son dirigidas por los moduladores de LXR, los nuevos compuestos de la presente invención tienen un mayor potencial terapéutico si se comparan con los compuestos ya conocidos de la técnica. Por ello pueden utilizarse para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades moduladas por los agonistas de LXR-alfa y/o de LXR-beta. Tales enfermedades incluyen los niveles altos de lípidos y de colesterol, en particular un colesterol HDL bajo, un colesterol LDL alto, las enfermedades ateroscleróticas, la diabetes, en particular la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la enfermedad de Alzheimer, la sepsis y las enfermedades inflamatorias, como son la colitis, la pancreatitis, la colestasis/fibrosis del hígado, la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias de la piel y las enfermedades que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la función cognitiva desequilibrada/improbable. Además, los nuevos compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades infecciosas, como son el VIH, el cáncer y la profilaxis de las formas de degeneración macular debidas a la edad o congénitas (p.ej. la enfermedad de Stargardt).

Se han sugerido con anterioridad otros compuestos que se fijan sobre o activan al LXR-alfa y al LXR-beta (p.ej. WO 03/099769). Sin embargo, sigue habiendo demanda de nuevos compuestos que tengan propiedades mejores. La presente invención proporciona los nuevos compuestos de la fórmula (I) que se fijan sobre el LXR-alfa y/o el LXR-beta. De modo inesperado, los compuestos de la presente invención poseen propiedades farmacológicas mejores

que los compuestos ya conocidos de la técnica en lo que respecta p.ej. a la estabilidad metabólica, la selectividad, la biodisponibilidad y la actividad.

5 A menos que se indique lo contrario, se establecen las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos empleados para describir la presente invención.

En esta descripción, el término "inferior" se emplea para significar un grupo que tiene de uno a siete, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono.

10 El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior que se describen a continuación son grupos alquilo preferidos.

15 El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ilustra además con restos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

Los grupos alquilo inferior pueden estar sustituidos, p.ej. por de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 halógenos. Estos grupos se denominan "halógeno-alquilo inferior". Los ejemplos de grupos halógeno-alquilo inferior son p.ej. los grupos cloroetilo o yodopropilo.

25 El término "fluor-alquilo inferior" indica grupos alquilo inferior que se han sustituido una o varias veces por flúor. Son ejemplos de grupos fluor-alquilo inferior p.ej. CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ y $\text{CF}_2\text{H-CF}_2$.

30 El término "alqueno", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene un enlace olefínico y hasta 20 átomos de carbono, con preferencia hasta 16. El término "alqueno inferior" indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene un enlace olefínico y hasta 7 átomos de carbono, con preferencia hasta 4, p.ej. el 2-propeno.

35 El término "amino", solo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario unido a través del átomo de nitrógeno; el grupo amino secundario lleva un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario lleva dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo similares o diferentes o los dos sustituyentes del nitrógeno forman, juntos, un anillo, por ejemplo, $-\text{NH}_2$, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-ilo o piperidino, etc.

40 El término "cicloalquilo" indica un resto carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

El término "alcoxi" indica el grupo $\text{R}'\text{-O-}$, en el que R' es un alquilo. El término "alcoxi inferior" indica un grupo $\text{R}'\text{-O-}$, en el que R' es un alquilo inferior.

45 El término "fluor-alcoxi inferior" indica el grupo $\text{R}''\text{-O-}$, en el que R'' es fluor-alquilo inferior. Son ejemplos de grupos fluor-alcoxi inferior p.ej. $\text{CFH}_2\text{-O}$, $\text{CF}_2\text{H-O}$, $\text{CF}_3\text{-O}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-O}$, $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2\text{-O}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH-O}$ y $\text{CF}_2\text{H-CF}_2\text{-O}$.

50 El término "alquileno" indica un grupo hidrocarburo alifático saturado divalente, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 20 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 16 átomos de carbono, con mayor preferencia de hasta 10 átomos de carbono. Los grupos alquileno inferior descritos a continuación también grupos alquileno preferidos. El término "alquileno inferior" indica un resto hidrocarburo alifático saturado divalente, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 7 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 6 o de 3 a 6 átomos de carbono. Son preferidos los grupos alquileno de cadena lineal o los grupos alquileno inferior.

55 El término "arilo", solo o en combinación, indica un grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 5 sustituyentes, con preferencia 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo, CN, CF_3 , amino, aminocarbonilo, carboxilo, NO_2 , dioxo-alquileno inferior (formando p.ej. un resto benzodioxilo), (alquilo inferior)-sulfonilo, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carboniloxi, (alquilo inferior)-carbonil-NH, (alcoxi inferior)-carbonilo, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, cicloalquilo y feniloxi. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes preferidos son halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, CN y (alcoxi inferior)-carbonilo. Además, los grupos arilo pueden estar sustituidos con preferencia del modo que se indica a continuación en la descripción y reivindicaciones.

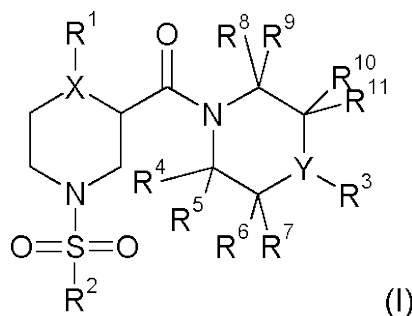
65 El término "heterociclilo", solo o en combinación, significa un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, mono- o bicíclico, de 4 a 10 eslabones, que contiene uno o más heteroátomos, con preferencia de uno a tres, elegidos

entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos de estos grupos heterocíclico el piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piranilo, morfolinilo y oxetanilo. Son preferidos el piperidinilo y el piranilo. Un resto heterocíclico puede tener opcionalmente un modelo de sustitución ya descrito antes en relación con el término "arilo". Además, los grupos heterocíclico pueden estar sustituidos del modo descrito a continuación en la descripción y reivindicaciones.

El término "heteroarilo" indica un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, 3-tieno[3,2-c]piridin-4-ilo y quinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el isoxazolilo, quinolinilo, tiofenilo, piridinilo y pirazinilo. Un grupo heteroarilo puede tener opcionalmente un modelo de sustitución ya descrito antes en relación con el término "arilo". Además, los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con preferencia del modo que se indica a continuación en la descripción y reivindicaciones.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, tales como el ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoracético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico.

En concreto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



25 en la que

X es N o CH;

Y es N o CH;

30 R^1 es alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior, en los que arilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior;

R^2 es alquilo inferior, arilo o heteroarilo elegido del grupo constituido por isoxazolilo, quinolinilo, tiofenilo y piridinilo, cuyo arilo o hetrooarilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes elegidos con independencia del grupo constituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo y fenilo;

35 R^3 es arilo o un heteroarilo elegido del grupo constituido por piridinilo y piracinilo, cuyo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes elegidos con independencia del grupo constituido por halógeno, alquilo inferior y fluoro-alquilo inferior;

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ y R^{11} son hidrógeno;

en donde

40 "arilo" es fenilo;

"alquilo inferior" es un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a siete átomos de carbono;

y

45 "alcoxi inferior" es el grupo $R'-O-$, en donde R' es un alquilo inferior.

Los compuestos de la fórmula (I) son preferidos a título individual y sus sales fisiológicamente aceptables son preferidas a título individual, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I).

50 Los compuestos de la fórmula (I) tienen uno o más átomos de C asimétricos y, por ello, pueden existir en forma de mezclas enantioméricas, mezclas de estereoisómeros o de compuestos ópticamente puros.

Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos, en los que X es N. Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que X es CH. Además es preferido que Y sea N.

Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos, en los que R¹ es alquilo inferior o fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior. Con mayor preferencia todavía, R¹ es n-butilo, fenilo, 4-fluor-2-metil-fenilo, 2-metil-fenilo, 4-fluor-fenilo, 2-fluor-4-metil-fenilo o 2,4-difluor-fenilo.

Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) descrita antes, en la que R² es alquilo inferior, fenilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por quinolinilo y piridinilo, dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alcoxi inferior y fluor-alquilo inferior. Con mayor preferencia, R² es metilo, isopropilo, 3-metoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-trifluormetil-fenilo, quinolin-8-ilo o piridin-3-ilo.

Es preferido además que R³ sea fenilo o pirazinilo, dicho fenilo o pirazinilo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior. Con mayor preferencia todavía, R³ es 2,5-dimetil-fenilo, 2-metil-5-cloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo o 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo.

En especial, los compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos en forma de compuestos individuales así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (-)-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(o-tolil-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (-)-[1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [1-bencil-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-propil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [1-butil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-pentil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-isobutil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(4-cloro-bencenosulfonil)-1-pentil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [1-butil-4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(4-cloro-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(propano-2-sulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(bifenil-4-sulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 3-{3-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-o-tolil-piperazina-1-sulfonil}-tiofeno-2-carboxilato de metilo,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-
 metanona,
 [1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-metanona,
 cis-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona,
 [trans-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[trans-1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-metanosulfonil-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona,
 5 [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-metanosulfonil-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 10 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-(4-fluor-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-
 metanona,
 [(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [(3S,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-(4-fluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 15 [(3S,4S) o (3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [(3S,4S) o (3R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-
 20 piperidin-3-il]-metanona,
 (3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-
 metanona,
 (3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-
 metanona,
 25 [(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-fenil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-fenil-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 30 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-o-tolil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-1-(piridina-3-sulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3S,4R) o (3R,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-
 il]-metanona,
 (3S,4R) o (3R,4S)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2,4-difluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-
 metanona,
 35 [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-metanosulfonil-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona,
 40 [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-o-tolil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-(piridina-3-sulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-metanosulfonil-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3S,4S) o (3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-
 45 il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-
 piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-
 metanona,
 50 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il]-
 metanona,
 [(3S,4S) o (3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-
 il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-
 55 piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-
 metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il]-
 metanona y
 60 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-
 metanona,
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) los elegidos entre el grupo formado por:

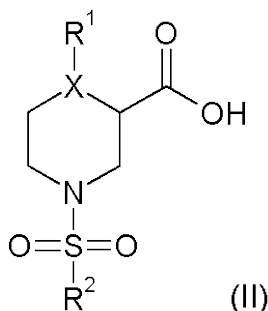
65

- 5 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [1-butil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(propano-2-sulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-(3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-
 metanona,
 10 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-(3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-(4-fluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 (3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-
 piperidin-3-il]-metanona,
 15 [(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (3S,4R) o (3R,4S)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2,4-difluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-
 metanona y
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il]-
 metanona,
 20 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

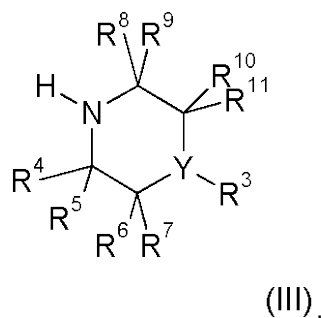
Se podrá apreciar que los compuestos de la fórmula general (I) en esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de reconvertirse "in vivo" en el compuesto original.

- 25 La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) definida antes, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

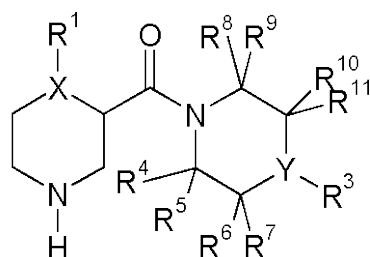


- 30 con un compuesto de la fórmula (III)



o

- 35 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

con un compuesto R²SO₂Cl,
 en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, X e Y tienen los significados definidos anteriormente.

- 5 Las reacciones recién mencionadas pueden llevarse a cabo en condiciones que los expertos en química orgánica ya conocen, p.ej. las descritas a continuación en el contexto de los esquemas 2, 3 y 4.

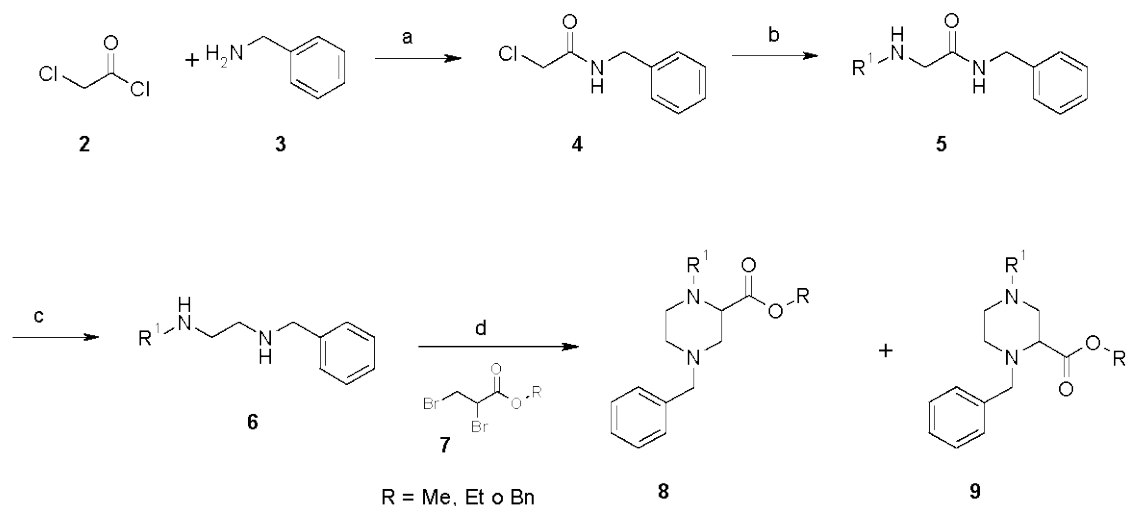
La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, cuando se obtienen por un proceso descrito antes.

- 10 Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o descritos a continuación en los esquemas de 1 a 4 o de modo similar a los esquemas descritos seguidamente. Todos los materiales de partida son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de química orgánica. A menos que se indique otra cosa, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, X e Y tienen los significados definidos anteriormente.

- 20 Los expertos en la materia comprenderán fácilmente que para la obtención de productos enantioméricamente puros se deberán utilizar materiales de partida que sean enantioméricamente puros. Además, los compuestos de la fórmula (I) pueden separarse en sus compuestos enantioméricamente puros por cromatografía en una columna HPLC quiral, por cromatografía con un eluyente quiral o por cristalización a través de las sales diastereoméricas.

Esqema 1:

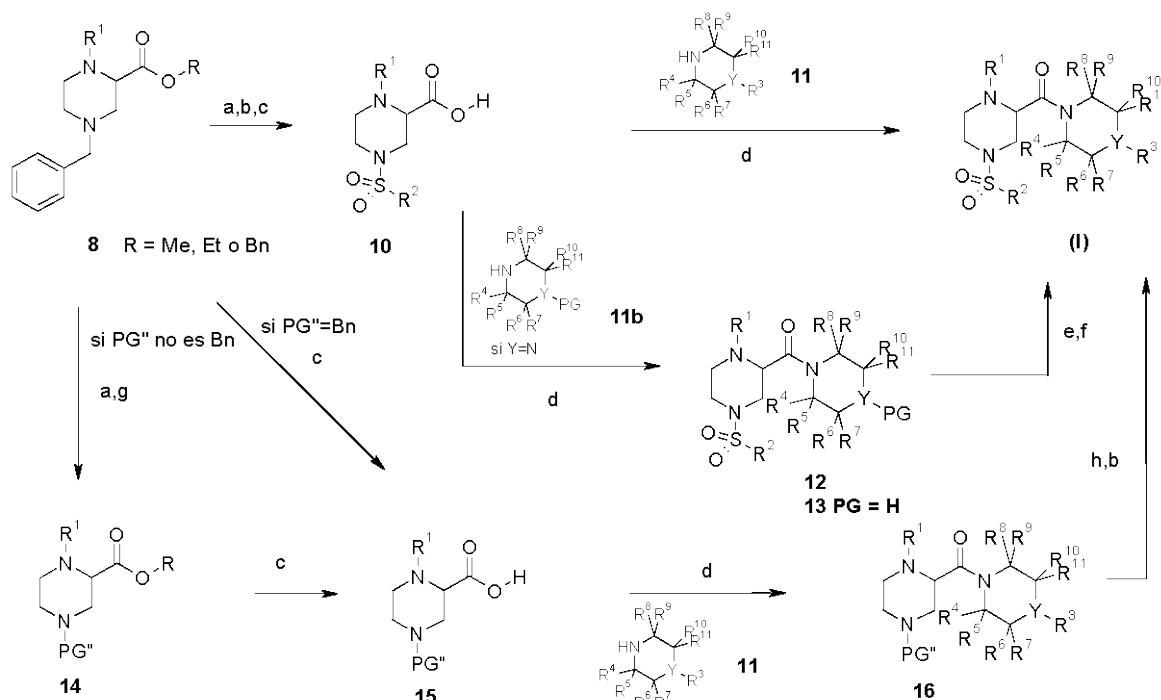
X=N



- 25 En el esquema 1 se representa la obtención de los materiales de partida de los derivados de piperazina de la fórmula (I), en la que X = N. La síntesis parte del cloruro de cloro-acetilo 2 y bencilamina 3, que se convierten en la N-bencil-2-cloro-acetamida 4 en presencia de bases, por ejemplo la trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-etil-morfolina, en disolventes del tipo éter o tetrahidrofurano a temperatura ambiente (paso a). Se puede convertir el compuesto 4 en la amina 5 con un exceso de la correspondiente amina o derivado amino NH₂R¹ en un disolvente apropiado, por ejemplo la DMA o la DMF, entre t.amb. y 100°C, en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina o N,N-diisopropiletilamina (paso b). Por reducción del compuesto 5 con un complejo de borano-tetrahidrofurano se obtiene la amina 6, que se convierte en los derivados de piperazina 8 y 9 por tratamiento con los ésteres del ácido 2,3-dibromopropiónico 7 en presencia de bases del tipo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina en tolueno a reflujo (pasos c, d).

Esquema 2:

X=N



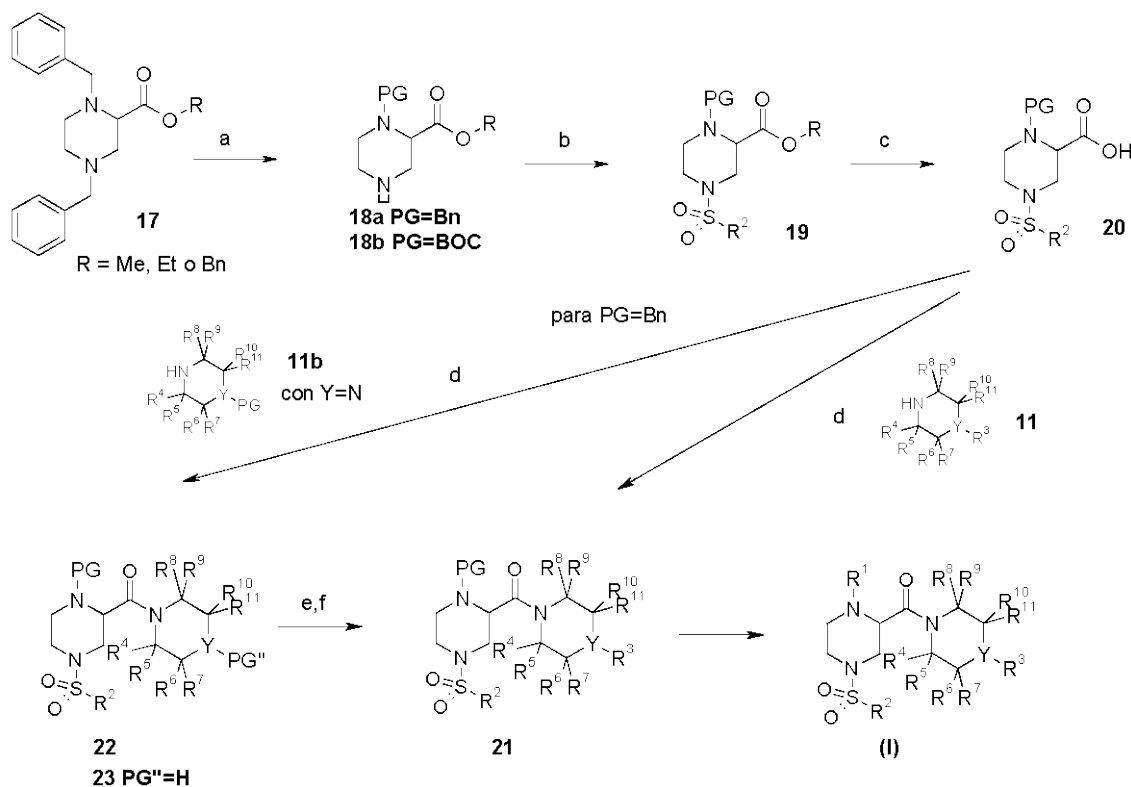
En el esquema 2 se describe la síntesis de compuestos de la fórmula general (I), en la que X = N, a partir del compuesto intermedio 8. El compuesto 8 puede transformarse en el ácido 10 en 3 pasos: eliminación del resto bencilo por hidrogenación en disolventes del tipo metanol, etanol, acetato de etilo, con Pd/C (paso a), sulfonilación de la piperazina desprotegida con cloruro de sulfonilo en disolventes del tipo diclorometano, THF, DMF o dioxano, con bases tales como la N-etil-diisopropilamina o trietilamina, opcionalmente en presencia de DMAP a 0°C a temperatura ambiente (paso b), y posterior saponificación del éster por tratamiento con hidróxido sódico o hidróxido de litio, en un disolvente del tipo agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 60°C.

La condensación de los compuestos 10 y 11 para obtener los compuestos de la fórmula (I) puede realizarse por procedimientos bien conocidos de formación de amidas, empleando agentes de condensación del tipo clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 2-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), en presencia de una base del tipo etil-diisopropil-amina, trietilamina, N-metilmorfolina, opcionalmente, en presencia de 4-dimetilamino-piridina o 1-hidroxibenzo-triazol (HOBt), en disolventes del tipo diclorometano, dimetilformamida, dimetilacetamida o dioxano, a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente (paso d). Como alternativa puede aplicarse un procedimiento de dos pasos: tratamiento del ácido 10 con cloruro de oxalilo en CH₂Cl₂, en presencia de DMF o con cloruro de tionilo en tolueno y posterior reacción con la amina 11. Como alternativa puede condensarse el ácido 10 con la amina 11b (en la que Y=N) para obtener el compuesto protegido 12. La eliminación del grupo protector (PG) puede realizarse en condiciones ácidas, por ejemplo con TFA en CH₂Cl₂ o HCl en dioxano para los grupos BOC (paso e). El compuesto 13 puede convertirse en los compuestos de la fórmula (I) por tratamiento con heteroaromáticos halogenados en presencia de bases tales como la N,N-diisopropilamina o la trietil-amina, en disolventes del tipo DMF o acetonitrilo para los restos heteroaromáticos R³. Para los compuestos, en los que R³ = arilo, puede aplicarse la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig (p.ej. aril-LG (LG = Br, Cl, I, triflato), Pd(OAc)₂, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, NaOtBu en tolueno o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]-undecano, tert-butilato sódico en tolueno).

En un método alternativo se convierte el derivado de piperazina 8 en el compuesto protegido 14 por eliminación del resto bencilo mediante hidrogenación en disolventes del tipo metanol, etanol, acetato de etilo con Pd/C (paso a), y posterior protección de N con BOC, con dicarbonato de di-tert-butilo, en disolventes de tipo éter, THF o CH₂Cl₂, opcionalmente en presencia de DMAP, a temperatura ambiente (paso g). Como alternativa puede recurrirse a un método de ejecución en un solo reactor. Por hidrogenación en metanol o etanol con Pd/C como catalizador, en presencia de dicarbonato de di-tert-butilo y una amina, por ejemplo la trietil-amina o diisopropil-etil-amina, se obtiene directamente el compuesto 14. Por saponificación del éster 14 ó 8 mediante tratamiento con hidróxido sódico o

hidróxido de litio en un disolvente, tal como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 60°C, se obtiene el ácido 15 (paso c). La condensación de los compuestos 15 y 11 en amidas 16 puede realizarse del modo descrito para el compuesto 10 por procedimientos ya conocidos de formación de amidas, empleando agentes de condensación, tales como el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 2-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU), tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), en presencia de una base del tipo etil-diisopropil-amina, trietilamina, N-metilmorfolina, opcionalmente, en presencia de 4-dimetilamino-piridina o 1-hidroxibenzo-triazol (HOBt), en disolventes del tipo diclorometano, dimetilformamida, dimetilacetamida o dioxano, a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente (paso d). Como alternativa puede aplicarse un procedimiento de dos pasos: tratamiento del ácido 10 con cloruro de oxalilo en CH₂Cl₂, en presencia de DMF o con cloruro de tionilo en tolueno y posterior reacción con la amina 11. Los compuestos 16 pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (I) en dos pasos: eliminación del grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo TFA en CH₂Cl₂ o HCl en dioxano para los grupos BOC o por hidrogenación en disolventes del tipo metanol, etanol, acetato de etilo con Pd/C para los restos bencilo (paso h) y posterior sulfonilación de la piperazina desprotegida con cloruro de sulfonilo, en disolventes del tipo diclorometano, THF, DMF o dioxano, con bases tales como la N-etil-diisopropilamina o trietilamina, opcionalmente en presencia de DMAP, entre 0°C y temperatura ambiente (paso b).

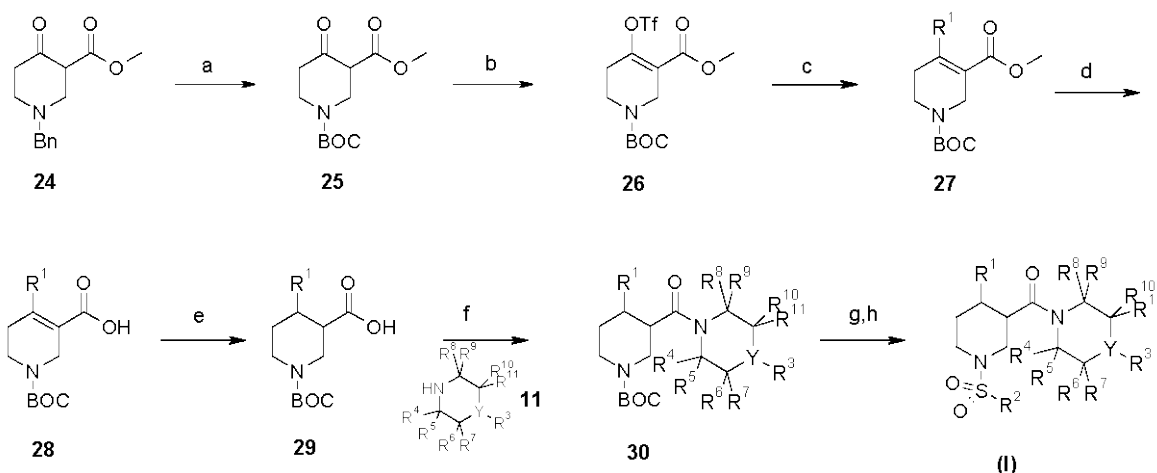
Esquema 3:
para X=N



En el esquema 3 se describe otro método de síntesis de los compuestos de la fórmula (I). La monodesbencilación del compuesto 17 al compuesto 18a se realiza con un método descrito por S. Gubert*, C. Braojos, A. Sacristán, J.A. Ortiz, *Synthesis* 318, 1991 (paso a: 1) cloroformiato de 1-cloroetilo, dicloroetano, reflujo; 2) MeOH, reflujo). Por sulfonilación de la piperazina desprotegida 18a o 18b con cloruro de sulfonilo, en disolventes del tipo diclorometano, THF, DMF o dioxano, con bases del tipo N-etil-diisopropilamina o trietilamina, opcionalmente en presencia de DMAP, entre 0°C y temperatura ambiente (paso b) y posterior saponificación del éster por tratamiento con hidróxido sódico o hidróxido de litio, en un disolvente del tipo agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 60°C, se obtiene el ácido 20 (paso c). La obtención de la amida 21 ó 22 puede efectuarse por condensación del ácido 20 con un compuesto 11 ú 11b, respectivamente, del modo descrito para el compuesto 10 empleando reactivos de condensación tales como el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 2-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU), tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), en presencia de una base del tipo etil-diisopropil-amina, trietilamina, N-metilmorfolina, opcionalmente, en presencia de 4-dimetil-

amino-piridina o 1-hidroxibenzo-triazol (HOBt), en disolventes del tipo diclorometano, dimetilformamida, dimetilacetamida o dioxano, a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente (paso d). La eliminación del grupo protector puede realizarse en condiciones ácidas, por ejemplo TFA en CH₂Cl₂ o HCl en dioxano para los grupos BOC (paso e). El compuesto 23 puede convertirse en el compuesto 21 (paso f) por tratamiento con compuestos heteroaromáticos halogenados, en presencia de bases del tipo N,N-diisopropilamina o trietil-amina, en disolventes del tipo DMF o acetonitrilo para los restos heteroaromáticos R³. Para los compuestos, en los que R³ = arilo puede aplicarse la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig (p.ej. Pd(OAc)₂, 2-(diclohexilfosfino)bifenilo, NaOtBu en tolueno o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano, tert-butilato sódico en tolueno). Por eliminación del resto bencilo mediante hidrogenación en disolventes del tipo metanol, etanol, acetato de etilo, con Pd/C (paso h) y posterior alquilación con R¹-LG' (LG' = grupo saliente, por ejemplo Cl, Br, I, mesilato, tosilato o triflato) en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente del tipo acetona, DMF o DMA, se obtienen los compuestos (I). Para los compuestos, en los que R¹ = arilo, puede aplicarse la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig (p.ej. aril-LG (LG = Br, Cl, I, triflato), Pd(OAc)₂, 2-(diclohexilfosfino)bifenilo, NaOtBu en tolueno o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano, tert-butilato sódico en tolueno).

Esquema 4:
para X= C



En el esquema 4 se describe la obtención de los compuestos de la fórmula (I), en la que X = C. Partiendo del compuesto 24 (producto comercial), por eliminación del resto bencilo mediante hidrogenación en metanol o etanol, con Pd/C como catalizador, en presencia de dicarbonato de di-tert-butilo y una amina del tipo trietil-amina o diisopropil-etil-amina se obtiene el compuesto 25 (paso a). Se puede obtener el enol-triflato 26 a partir del compuesto 25 por tratamiento con N-feniltrifluormetanosulfonimida, en presencia de bases del tipo NaH, KH o NaN(TMS)₂, en disolventes del tipo éter, THF o DMF (paso b). Por condensación cruzada, catalizada con paladio, del enol-triflato 26 con haluros orgánicos de cinc, R¹ZnBr o R¹ZnCl, en THF, DMF o mezclas de los mismos, a 65°C en presencia de bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) [Pd(dba)₂] y bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) se obtiene el compuesto 27. Como alternativa pueden utilizarse ácidos R¹-borónicos en presencia de LiCl, bases del tipo Na₂CO₃, K₂CO₃, y catalizadores tales como el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) o tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, tolueno o THF, o los R¹-estanoanos, en presencia de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) o tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), en disolventes del tipo THF, éter o tolueno (paso c). Por saponificación del éster 27 con hidróxido sódico o hidróxido de litio en un disolvente del tipo agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 60°C se obtiene el ácido 28 (paso d). Por hidrogenación del ácido 28 con Pd/C como catalizador, en disolventes del tipo metanol, etanol, acetato de etilo o THF, se puede obtener el compuesto intermedio deseado 29 (paso e), que puede separarse en los productos cis y trans. La ulterior separación de los enantiómeros puede realizarse por HPLC quiral o por cristalización de las sales diastereoméricas derivadas de los ácidos 29 con bases quirales. Las cis piperidinas puras o enantioméricamente enriquecidas (R¹ = arilo, heteroarilo) pueden obtenerse por hidrogenación enantioselectiva empleando un catalizador de rutenio, por ejemplo el [Ru(OAc)₂ ((R)-2-furil)-MeOBIPHEP]], con un aditivo, por ejemplo trietilamina y un disolvente, por ejemplo metanol, a 20 - 80°C, con una presión de hidrógeno de 40 bares, durante unas 42 h. Las trans-piperidinas correspondientes pueden obtenerse a partir de los compuestos cis mediante una epimerización selectiva del centro quiral α al grupo carboxilo aplicando un procedimiento de tres pasos: formación del éster en condiciones de Mitsunobu empleando un alcohol, trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) en THF, epimerización con alcoholato sódico en tolueno a reflujo y posterior saponificación del éster en condiciones básicas por tratamiento con hidróxido sódico o hidróxido de litio, en un disolvente del tipo agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

45

La obtención de la amida 30 puede realizarse por condensación del ácido 29 con el compuesto 11 del modo descrito para el compuesto 10 empleando reactivos de condensación, tales como el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 2-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU), tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N'-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), en presencia de una base del tipo etil-diisopropil-amina, trietilamina, N-metilmorfolina, opcionalmente, en presencia de 4-dimetilamino-piridina o 1-hidroxibenzo-triazol (HOBt), en disolventes del tipo diclorometano, dimetilformamida, dimetilacetamida o dioxano, a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente (paso f). La eliminación del grupo protector (PG) puede realizarse en condiciones ácidas, por ejemplo TFA en CH₂Cl₂ o HCl en dioxano para los grupos BOC (paso g). Por sulfonilación de la piperidina desprotegida con cloruro de sulfonilo en disolventes del tipo diclorometano, THF, DMF o dioxano, con bases tales como la N-etil-diisopropilamina o trietilamina, opcionalmente en presencia de DMAP, entre 0°C y temperatura ambiente se obtienen los compuestos de la fórmula (I) (paso h).

La conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable puede efectuarse por tratamiento de dicho compuesto con un ácido inorgánico, por ejemplo un ácido halohídrico, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, u otros ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc., o con un ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Un método para formar una sal de este tipo es p.ej. la adición de 1/n equivalentes del ácido, siendo n = el número de protones ácidos que tiene el ácido, a una solución del compuesto en un disolvente idóneo (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización. En el supuesto de que su obtención no se haya descrito en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como todos los compuestos intermedios pueden obtenerse por métodos similares a los métodos descritos anteriormente. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos ya conocidos de la técnica.

Tal como se ha descrito antes, se ha encontrado que los nuevos compuestos de la presente invención se fijan sobre y activan selectivamente al LXR-alfa y LXR-beta o coactivan al LXR-alfa y LXR-beta. Por consiguiente se reduce la absorción de colesterol, se aumenta el colesterol HDL y se reduce la aterosclerosis inflamatoria. Pueden utilizarse, por tanto, para el tratamiento y profilaxis de enfermedades moduladas por agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta. Tales enfermedades incluyen niveles elevados de lípidos y de colesterol, en particular colesterol HDL bajo, colesterol LDL alto, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, en particular diabetes mellitus no dependiente de la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis y enfermedades inflamatorias tales como colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, psoriasis y otras enfermedades inflamatorias de la piel y enfermedades que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la función cognitiva desequilibrada/improbable. Además, los nuevos compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades infecciosas, por ejemplo el VIH así como del cáncer y para la profilaxis de las formas de degeneración macular propias de la edad o congénitas (p.ej. enfermedad de Stargardt).

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido antes y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

La invención abarca igualmente a los compuestos descritos en páginas anteriores para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades moduladas por agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de niveles altos de lípidos, niveles altos de colesterol, colesterol HDL bajo, colesterol LDL alto, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades de la piel, colitis, pancreatitis, colestasis del hígado, fibrosis del hígado, psoriasis, la enfermedad de Alzheimer, la función cognitiva desequilibrada/improbable, VIH, cáncer, formas de degeneración macular dependientes de la edad, formas de degeneración macular congénitas y/o enfermedad de Stargardt.

La invención se refiere además al uso de los compuestos descritos antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades moduladas por agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta, en especial al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de niveles altos de lípidos, niveles altos de colesterol, colesterol HDL bajo, colesterol LDL alto, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades de la piel, colitis, pancreatitis, colestasis del hígado, fibrosis del hígado, psoriasis, la enfermedad de Alzheimer, la función cognitiva desequilibrada/improbable, VIH, cáncer, formas de degeneración macular dependientes de la edad, formas de degeneración macular congénitas y/o la enfermedad de Stargardt. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito en páginas anteriores.

La prevención y/o el tratamiento de niveles altos de lípidos, niveles altos de colesterol, enfermedades ateroscleróticas, dislipidemia o diabetes es la indicación preferida, en especial la prevención y/o el tratamiento de niveles altos de lípidos, niveles altos de colesterol, enfermedades ateroscleróticas o dislipidemia, sobre todo la prevención

y/o tratamiento de enfermedades ateroscleróticas o dislipidemia. Otra enfermedad preferida es la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina.

Se efectúan los ensayos siguientes con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la presente invención.
 5 Se encontrará información complementaria de los ensayos realizados en: Nichols, J.S. y col., "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", Anal. Biochem. 257, 112-119, 1998.

Los vectores de expresión de mamíferos se construyen para expresar el LXR-alfa y LXR-beta humanos de longitud completa. Se construyen los vectores de expresión bacteriana para producir versiones marcadas de los dominios de fijación de ligandos (LBD) del LXR-alfa humano (aminoácidos de 164 a 447) y LXR-beta beta (aminoácidos de 155 a 460). Para ello se amplifican las porciones de las secuencias que codifican los LBD a partir de clones de longitud completa por PCR y después se subclonan en vectores plásmidos. Se verifican los clones finales con un análisis de secuencia de DNA (Willy y col., Genes Dev. 9, 1033-45, 1995; Song y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 10809-13, 1994).
 10
 15

La inducción, la expresión y la purificación de las proteínas LBD se realiza en células de la cepa BL21 de *E. coli* (pLysS) por métodos estándar (véase: Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, coordinado por Ausubel y col.).
 20

Ensayo de fijación de radioligando

Se ensaya la fijación del receptor LXR-alfa y LXR-beta en tampones que contienen 50 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM NaCl, 5 mM MgCl₂. Para cada reacción en placas de 96 hoyos se fijan con agitación 500 ng de proteínas LXR α -LBD o 700 ng de LXR- β -LBD a 80 μ g o 40 μ g de esferillas SPA, respectivamente, en un volumen final de 50 μ l. Se incuba la suspensión resultante a t.amb. durante 1 h y se centrifuga durante 2 min a 1300 x g. Se separa el líquido sobrenadante que contiene la proteína sin fijar y se suspende de nuevo el culote semiseco que contienen las esferillas recubiertas con el receptor en 50 μ l de tampón. Se añade el radioligando (p.ej. 100.000 dpm de (N-(2,2,2-trifluoretil)-N-[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-fenil]-bencenosulfonamida)) y se incuba la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h en presencia de los compuestos a ensayar y después se efectúa el recuento de proximidad con centelleo. Todos los ensayos de fijación se realizan en placas de 96 hoyos y la cantidad de ligando se mide en un aparato Packard TopCount empleando OptiPlates (Packard). Las curvas de respuesta a la dosis se miden dentro del intervalo de concentraciones comprendido entre 10⁻¹⁰ M y 10⁻⁴ M.
 25
 30

Ensayos del gen informante de transcripción de luciferasa

Se cultivan células de riñón de hámster lechón (BHK21 ATCC CCL10) en medio DMEM que contiene 10% FBS a 37°C en un atmósfera de 95% de O₂:5% de CO₂. Se siembran las células en placas de 6 hoyos con una densidad de 10⁵ células/hoyo y después se transfectan por lotes con plásmidos de expresión de LXR α de longitud completa o LXR β de longitud completa más un plásmido informante que expresa la luciferasa bajo el control de elementos de respuesta de LXR. Se realiza la transfección con el reactivo Eugene 6 (Roche Molecular Biochemicals) según el protocolo sugerido. Seis horas después de la transfección se recogen las células por tripsinización y se siembran en placas de 96 en una densidad de 10⁴ células/hoyo. Después de 24 para que las células puedan fijarse, se separa el medio y reemplaza por 100 μ l de medio libre de rojo fenol que contiene las sustancias a ensayar o los ligandos de control (concentración final de DMSO: 0,1%). Después de la incubación de las células durante 24 horas con las sustancias, se desechan 50 μ l del líquido sobrenadante y entonces se añaden 50 μ l del reactivo Luciferase Constant-Light (Roche Molecular Biochemicals) para lisar las células e iniciar la reacción de la luciferasa. Se detecta la luminiscencia, como medida de la actividad de la luciferasa, en un aparato Packard TopCount. La activación por transcripción en presencia de una sustancia de ensayo se expresa en forma de cambio de n veces de luminiscencia comparado con las células que se incuban en ausencia de la sustancia. Los valores EC₅₀ se calculan con el programa Xlfit (ID Business Solutions Ltd., UK).
 35
 40
 45
 50

Los compuestos de la fórmula (I) tienen una actividad por lo menos en uno de los anteriores ensayos (EC50 o IC50) de 1 nM a 100 μ M, con preferencia de 1 nM a 10 μ M, con mayor preferencia de 1 nM a 1 μ M.

Por ejemplo, los siguientes compuestos presentan los siguientes valores de IC50 en el ensayo de fijación:

ejemplo	fijación LXR-alfa IC ₅₀ (μ moles/l)	fijación LXR-beta IC ₅₀ (μ moles/l)
4	18,0	0,72
8	4,1	0,77
87	15,6	2,8

55 Estos resultados se han obtenido aplicando el ensayo anterior.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos,

p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, p.ej. por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; rectal, p.ej. en forma de supositorios; parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión; o tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites.

5 Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar a cualquier experto en la materia, incorporando los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, a una forma de administración galénica junto con los materiales excipientes sólidos o líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, junto con los adyuvantes farmacéuticamente usuales.

10

Los materiales vehículos idóneos no son solo los materiales excipientes inorgánicos, sino también los materiales vehículos orgánicos. Por lo tanto, en las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse, p.ej., lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales. Los materiales excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del ingrediente activo es posible que no sea necesario el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales excipientes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, p.ej., agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales excipientes idóneos para soluciones inyectables son, p.ej., agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales excipientes idóneos para supositorios son, p.ej., aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales excipientes idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

15

20

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes que mejoran la consistencia, agentes que mejoran el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes, agentes enmascarantes y antioxidantes usuales.

25

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de las enfermedades que se pretenden controlar, la edad y el estado individual de salud del paciente y del modo de administración y deberá ajustarse, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria de 1 mg a 2000 mg, en especial de 1 mg a 500 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el preciso perfil farmacocinético el compuesto puede administrarse con una o varias dosis diarias, por ejemplo en 1 a 3 unidades de dosificación.

30

35

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 0,1 a 500 mg, con preferencia de 0,5 a 200 mg de un compuesto de la fórmula I.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos su alcance.

40

Ejemplos

45 Abreviaturas

BOC = t-butiloxicarbonilo, DEAD = azodicarboxilato de dietilo, DMF = dimetilformamida, HBTU = hexafluorofosfato de 2-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, TBME = éter de metilo y tert-butilo, THF = tetrahidrofurano, TFA = ácido trifluoracético.

Ligandos:

MeOBIPHEP¹⁾ (6,6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis[bis(3,5-di-tert-butil-4-metoxifenil)fosfina)

2-furil-MeOBIPHEP¹⁾ (6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(di-2-furilfosfina)

BITIANP²⁾ 3,3'-bis-difenilfosfanil-1H,1'H-[4,4']-biisotiocromenilo

3,5-xil,4-MeO-MeOBIPHEP¹⁾ (6,6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis[bis(3,5-di-tert-butil-4-metoxifenil)fosfina)

50 1) Ligandos ya conocidos de la técnica y/o que pueden obtenerse con arreglo a los ejemplos o métodos descritos en EP 0 398 132, WO 92/16535, EP 0 104 375 o EP 0 580 331.

2) Benincori, T.; Brenna, E.; Sanniccolo, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T., en: J. Org. Chem. 61, 6244, 1996.

55 Ejemplo 1

[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-metanona

Paso 1: Se trata a temperatura ambiente durante 5 h el 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (nº de reg. CAS = [499780-10-8]) (100 mg) en DMF (2,5 ml) con 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina (62 mg), hexa-

60

fluorofosfato de 2-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU) (123 mg) y trietilamina (124 µl). Se añade agua, se separan las fases y se extrae la fase inorgánica con éter de metilo y tert-butilo (TBME). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo = 2:1) se obtiene el 3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (143 mg), EM = 511,5 ([M+H]⁺).

Paso 2: A una solución del 3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (133 mg) en etanol (5 ml) se le añade una solución saturada de cloruro de hidrógeno en etanol (1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra, obteniéndose el clorhidrato de la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-metanona en forma de sólido blanco bruto, EM = 411,5 ([M+H]⁺).

Paso 3: A una solución del clorhidrato de la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-metanona (42 mg) en DMF (1 ml) se le añade el cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo (21,4 mg) y trietil-amina (40 µl). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h, se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo = 2:1), obteniéndose la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-metanona (42 mg) en forma de sólido blanco, EM = 581,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2

[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Paso 1: A una solución de bencilamina (60,3 ml) y trietilamina (96,3 ml) en THF (800 ml) se le añade a 0°C el cloruro de cloroacetilo (45,8 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade más cloruro de cloroacetilo (4,6 ml) y se continúa la agitación hasta que ya no se detecta la presencia de material de partida. Se filtra la mezcla reaccionante, se lava con acetato de etilo y se concentra. Se cristaliza el producto en bruto en diclorometano, obteniéndose la N-bencil-2-cloro-acetamida (71,6 g) en forma de sólido blanco mate.

Paso 2: A una solución de la N-bencil-2-cloro-acetamida (20 g) en DMF (200 ml) se le añaden la 4-fluor-2-metil-anilina (13,3 ml) y N,N-diisopropiletilamina (22,2 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una noche, se enfría a temperatura ambiente, se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con agua. Se reúnen las fases inorgánicas, se extraen con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo = 1:2), obteniéndose la N-bencil-2-(4-fluor-2-metil-fenil-amino)-acetamida (20 g) en forma de sólido gris, EM = 273,0 ([M+H]⁺).

Paso 3: A una solución de N-bencil-2-(4-fluor-2-metil-fenil-amino)-acetamida (17 g) en THF (500 ml) se le añade una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (499,4 ml, 1M en THF). Se calienta la solución a reflujo durante 4 h, se concentra y disuelve de nuevo en una mezcla de HCl 2M y TBME. Se extrae la fase inorgánica con TBME, se lavan las fases orgánicas con HCl 2M. Se ajusta el pH de las fases inorgánicas reunidas a pH 11 por adición de NaOH concentrado y se extrae la solución con TBME. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose la N-bencil-N'-(4-fluor-2-metil-fenil)-etano-1,2-diamina (15,1 g) en forma de producto en bruto, EM = 259,3 ([M+H]⁺).

Paso 4: A la N-bencil-N'-(4-fluor-2-metil-fenil)-etano-1,2-diamina (15,1 g) en tolueno (150 ml) se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (33,8 ml) y 2,3-dibromopropionato de etilo (25,61 ml) en tolueno (350 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 135°C durante 18 h, se enfría a temperatura ambiente y se separa el sólido precipitado por filtración. Se concentra la solución, se disuelve de nuevo el material en bruto en TBME, se lava con una solución acuosa 2M de Na₂CO₃ y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo = 97:3) se obtiene el 4-bencil-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxilato de etilo (5,5 g) en forma de aceite amarillo, EM = 357,3 ([M+H]⁺) y el 1-bencil-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxilato de etilo (3,3 g) en forma de aceite amarillo, EM = 357,1 ([M+H]⁺).

Paso 5: Se hidrogena el 4-bencil-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxilato de etilo (1 g) en acetato de etilo (10 ml) en presencia de Pd al 10 % sobre C (149 mg) y ácido acético (1 ml). Después de la separación del catalizador y evaporación del disolvente se disuelve de nuevo el residuo en DMF (8 ml) y se trata con cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (280 µl) y trietilamina (1,96 ml) a temperatura ambiente hasta que ya no se detecta la presencia de material de partida por CCF. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo = 2:1) se obtiene el 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco (750 mg), EM = 441,3 ([M+H, 1Cl]⁺).

Paso 6: A una solución del 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxilato de etilo (730 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añade una solución acuosa 1 M de LiOH (16,6 ml) y metanol hasta obtener una solución transparente. Se agita la mezcla a reflujo durante 1 h, se le añade una solución 1M de KHSO₄ (20 ml) y se

extrae la fase inorgánica con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo, EM = 411,0 ([M-H, 1Cl]⁻).

- 5 Paso 7: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxílico, 1-(2,5-dimetilfenil)-piperazina, HBTU y trietilamina en DMF se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 584,7 ([M+H, 1Cl]⁺).

10 Ejemplo 3

[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 15 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxílico y 1-(5-cloro-orto-tolil)-piperazina se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 604,8 ([M+H, 1Cl]⁺).

20 Ejemplo 4

[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxílico y el diclorhidrato de la 1-(2,5-diclorofenil)-piperazina se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 624,5 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 5

- 30 (-)-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 35 Se separa la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 4) en sus enantiómeros por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD empleando como fase móvil n-heptano/30 % de etanol, obteniéndose la (+)-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido blanco mate, EM = 624,5 ([M+H, 1Cl]⁺) y (-)-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido blanco mate, EM = 624,5 ([M+H, 1Cl]⁺).

40 Ejemplo 6

[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(o-tolil-piperazin-1-il)-metanona

- 45 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxílico y la 1-(2-metilfenil)piperazina se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(o-tolil-piperazin-1-il)-metanona en forma de espuma ligeramente amarilla, EM = 571,2 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 7

- 50 [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona

- 55 Pasos 1-4: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, pasos 1-4, a partir de la bencilamina, cloruro de cloroacetilo, anilina y 2,3-dibromopropionato de etilo se obtiene el 4-bencil-1-fenil-piperazina-2-carboxilato de etilo en forma de aceite ligeramente amarillo, EM = 325,5 ([M+H]⁺).

Paso 5: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 5, a partir del 4-bencil-1-fenil-piperazina-2-carboxilato de etilo y cloruro de 3-metoxi-bencenosulfonilo se obtiene el 4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazina-2-carboxilato de etilo en forma de aceite ligeramente amarillo, EM = 405,3 ([M+H]⁺).

- 60 Paso 6: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 6, a partir del 4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazina-2-carboxilato de etilo se obtiene el ácido 4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate, EM = 375,5 ([M+H]⁺).

- 65 Paso 7: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazina-2-carboxílico y el diclorhidrato de la 1-(2,5-diclorofenil)piperazina se obtiene la [4-(2,5-dicloro-fenil)-

piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 589,0 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 8

5

[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazina-2-carboxílico y la 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina se obtiene la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 548,8 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 9

[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona

15

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazina-2-carboxílico y la 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 568,8 ([M+H, 1Cl]⁺).

20

Ejemplo 10

[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Pasos 1-4: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, pasos 1-4, a partir de la bencilamina, cloruro de cloroacetilo, o-toluidina y 2,3-dibromopropionato de etilo se obtiene el 4-bencil-1-o-tolil-piperazina-2-carboxilato de etilo en forma de aceite anaranjado, EM = 339,4 ([M+H]⁺).

25

Paso 5: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 5, a partir del 4-bencil-1-o-tolil-piperazina-2-carboxilato de etilo y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo se obtiene el 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazina-2-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco, EM = 422,9 ([M+H, 1Cl]⁺).

30

Paso 6: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 6, a partir del 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazina-2-carboxilato de etilo se obtiene el ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazina-2-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo, EM = 393,3 ([M-H, 1Cl]⁻).

35

Paso 7: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazina-2-carboxílico y el diclorhidrato de la 1-(2,5-diclorofenil)-piperazina se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 606,6 ([M+H, 1Cl]⁺).

40

Ejemplo 11

[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazina-2-carboxílico y la 1-(5-cloro-orto-tolil)-piperazina se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido ligeramente amarillo, EM = 586,8 ([M+H, 1Cl]⁺).

45

Ejemplo 12

[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazina-2-carboxílico y 1-(2,5-dimetilfenil)-piperazina se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido ligeramente amarillo, EM = 567,3 ([M+H, 1Cl]⁺).

50

Ejemplo 13

[1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Paso 1: En atmósfera de argón, a una solución de 1,4-dibencilpiperazina-2-carboxilato de etilo (10 g) en dicloroetano (40 ml) se le añade por goteo a 0°C durante un período de 10 min una solución de cloroformiato de 1-cloroetilo (4,73 ml) en dicloroetano (14 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 minutos y después se calienta a reflujo durante una noche. Se evapora el disolvente, se disuelve el material en bruto en etanol y se calienta a reflujo durante una noche. Se evapora el disolvente, se disuelve de nuevo el residuo en agua y se extrae con éter de dietilo (x2) y CH₂Cl₂ (x2). Después se añade una solución saturada de NaHCO₃ a la fase acuosa y se extrae la fase inorgánica con CH₂Cl₂ (x2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose el 1-bencil-piperazina-2-carboxilato de etilo en forma de producto en bruto, EM = 248,9 ([M+H]⁺).

60

65

Paso 2: Se trata a t.amb. durante 2 horas una solución de 1-bencil-piperazina-2-carboxilato de etilo (300 mg) en DMF (13 ml) con trietilamina (0,5 ml) y cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo (274,6 mg). Se añade agua y se extrae la fase inorgánica con acetato de etilo (x3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose el 1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazina-2-carboxilato de etilo en forma de aceite incoloro (417 mg), EM = 419,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 6, a partir del 1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazina-2-carboxilato de etilo se obtiene el ácido 1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazina-2-carboxílico, que se somete a la reacción siguiente sin más purificación. EM = 389,5 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Paso 4: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazina-2-carboxílico y 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina se obtiene la [1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 563,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 14

(-)-[1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Se separa la 1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en sus enantiómeros por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD empleando como fase móvil n-heptano/25 % de isopropanol, obteniéndose la (+)-[1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de aceite incoloro, EM = 563,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) y (-)-[1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de aceite incoloro, EM = 563,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 15

[1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 1,4-dibencilpiperazina-2-carboxílico (n° de reg. CAS = [215597-67-4]) y 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina se obtiene la (1,4-dibencil-piperazin-2-il)-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 483,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 13, pasos 1-2, a partir de la (1,4-dibencil-piperazin-2-il)-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y cloruro de 3-clorobenceno-sulfonilo se obtiene la [1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 567,3 ($[\text{M}+\text{H}, 1\text{Cl}]^+$).

Ejemplo 16

[1-bencil-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 13 pasos 1-2, a partir de la (1,4-dibencil-piperazin-2-il)-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo se obtiene la [1-bencil-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 552,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 17

[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-propil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Paso 1: A una solución del N-1-Boc-2-piperazinacarboxilato de metilo (n° de reg. CAS = [129799-15-1]) (1 g) en DMF (5 ml) se le añade el cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (0,95 g) y la trietilamina (1,71 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo (x2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (x2) y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , n-heptano/acetato de etilo = 3:1) se obtiene el 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo en forma de espuma blanca (1,66 g), EM = 436,3 ($[\text{M}+\text{NH}_4, 1\text{Cl}]^+$).

Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 6 (temperatura ambiente), a partir del 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo se obtiene el 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 403,2 ($[\text{M}-\text{H}, 1\text{Cl}]^-$).

Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina se obtiene el 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 577,4 ($[\text{M}+\text{H}, 1\text{Cl}]^+$).

5 Paso 4: A una solución de 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (2,18 g) en etanol (21,8 ml) se le añade a 0°C una solución saturada de HCl en etanol (21,8 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se concentra la solución y se disuelve el residuo en una mezcla de una solución de NaHCO₃ y acetato de etilo. Se extrae la fase inorgánica con acetato de etilo (x3), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de producto en bruto (1,79 g), EM = 477,0 ([M+H, 1Cl]⁺).

10 Paso 5: A una solución de la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (100 mg) en acetona (4 ml) se le añade el carbonato de cesio (82 mg) y después el 1-bromopropano (21 µl). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se añade agua y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (x2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo = 3:1) se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-propil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca (75 mg), EM = 519,3 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 18

20 [1-butil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 17, paso 5, a partir de la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y 1-bromobutano se obtiene la [1-butil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 533,4 ([M+H, 1Cl]⁺).

25 Ejemplo 19

[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-pentil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

30 De modo similar al descrito en el ejemplo 17, paso 5, a partir de la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y 1-bromopentano se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-pentil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 547,3 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 20

35 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-isobutil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

40 De modo similar al descrito en el ejemplo 17, paso 5, a partir de la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y 1-bromo-2-metilpropano se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-isobutil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 533,2 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 21

45 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 17, paso 5, a partir de la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y (2-bromoetil)-benceno se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de aceite incoloro, EM = 581,3 ([M+H, 1Cl]⁺).

50 Ejemplo 22

[4-(4-cloro-bencenosulfonil)-1-pentil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

55 Pasos 1-3: de modo similar al descrito en el ejemplo 17, pasos 1-3, a partir del N-1-Boc-2-piperazinacarboxilato de metilo (nº de reg. CAS = [129799-15-1]), cloruro de 4-clorobencenosulfonilo y 1-(2,5-dimetilfenil)-piperazina se obtiene el 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-2-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma ligeramente amarilla, EM = 577,4 ([M+H, 1Cl]⁺).

60 Paso 4: A una solución de 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-2-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,64 g) en etanol (16,4 ml) se le añade a 0°C una solución saturada de HCl en etanol (16,4 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra, obteniéndose el clorhidrato de la [4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, EM = 477,0 ([M+H, 1Cl]⁺).

65 Paso 5: A una solución del clorhidrato de la [4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (100 mg) en acetona (4 ml) se le añade el carbonato de cesio (254 mg) y después el 1-

bromopentano (27 μ l). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añaden más carbonato de cesio (127 mg) y 1-bromopentano (14 μ l) y se continúa la agitación a reflujo durante una noche. Se añade agua y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (x2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , n-heptano/acetato de etilo = 3:1) se obtiene la [4-(4-cloro-bencenosulfonil)-1-pentil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 547,3 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 23

10 [1-butil-4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 20, paso 5, a partir del clorhidrato de la [4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y 1-bromobutano se obtiene la [1-butil-4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 533,3 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 24

20 [4-(4-cloro-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona
En atmósfera de argón se introducen en un matraz secado en la estufa el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (9,6 mg), tert-butilato sódico (40 mg) y 2(di-tert-butilfosfino)bifenilo (6,3 mg). Después se añade la [4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (100 mg), obtenida previamente a partir del clorhidrato de la [4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona por extracción en condiciones básicas, en tolueno (5 ml) y seguidamente se añade una solución de bromobenceno (55 μ l) en tolueno (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se le añade una solución acuosa de NaHCO_3 , se separan las fases y se extrae la inorgánica con acetato de etilo (x3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , n-heptano/acetato de etilo = 3:1; columna ISOLUTE Flash NH_2 , n-heptano/acetato de etilo) y trituración con n-heptano se obtiene la [4-(4-cloro-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 553,3 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 25

35 [4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 5, a partir del 4-bencil-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxilato de etilo y cloruro de 2-clorobencenosulfonilo se obtiene el 4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxilato de etilo en forma de aceite amarillo, EM = 441,1 ([M+H, 1Cl]⁺).

40 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 6, a partir del 4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxilato de etilo se obtiene el ácido 4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxílico en forma de sólido blanco, EM = 410,9 ([M-H, 1Cl]⁻).

45 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxílico y el diclorhidrato de la 1-(2,5-diclorofenil)-piperazina se obtiene la [4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 626,8 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 26

50 [4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxílico (ejemplo 25, paso 2) y 1-(5-cloro-orto-tolil)-piperazina, se obtiene la [4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 604,8 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 27

60 [4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxílico (ejemplo 25, paso 2) y 1-(2,5-dimetilfenil)-piperazina se obtiene la [4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 584,8 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 28

[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona

- 5 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 5, a partir del 4-bencil-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxilato de etilo y cloruro de 1-naftalenosulfonilo se obtiene el 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazina-2-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco, EM = 457,3 ([M+H]⁺).

- 10 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 6, a partir del 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazina-2-carboxilato de etilo se obtiene el ácido 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico en forma de sólido blanco, EM = 427,0 ([M-H]⁻).

- 15 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico y el diclorhidrato de la 1-(2,5-diclorofenil)-piperazina se obtiene la [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 641,2 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 29

[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona

- 20 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico y la 1-(5-cloro-orto-tolil)-piperazina se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 621,0 ([M+H, 1Cl]⁺).

25

Ejemplo 30

[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona

- 30 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico y 1-(2,5-dimetilfenil)-piperazina se obtiene la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 601,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 31

35

[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

- 40 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico y 1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazina (nº de reg. CAS = [87394-63-6]) se obtiene la [1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 642,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 32

- 45 [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona

- 50 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 5, a partir del 4-bencil-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxilato de etilo y cloruro de 8-quinolinasulfonilo se obtiene el 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco, EM = 458,3 ([M+H]⁺).

Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 6, a partir del 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxilato de etilo se obtiene el ácido 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico en forma de sólido blanco, EM = 428,4 ([M-H]⁻).

- 55 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico y el diclorhidrato de la 1-(2,5-diclorofenil)-piperazina se obtiene la [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 642,0 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 33

[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona

- 65 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico y 1-(5-cloro-orto-tolil)-piperazina se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-

fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 621,8 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 34

5

[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico y 1-(2,5-dimetilfenil)-piperazina se obtiene la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 602,0 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 35

[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(propano-2-sulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-metanona

15

Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 6, a partir del 4-bencil-1-o-tolil-piperazina-2-carboxilato de etilo (ejemplo 10, pasos 1-4) se obtiene el ácido 4-bencil-1-o-tolil-piperazina-2-carboxílico en forma de sólido blanco, EM = 309,3 ([M-H]⁻).

20

Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-bencil-1-o-tolil-piperazina-2-carboxílico y diclorhidrato de la 1-(2,5-diclorofenil)piperazina se obtiene la (4-bencil-1-o-tolil-piperazin-2-il)-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 522,8 ([M+H, 1Cl]⁺).

25

Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 5, a partir de la (4-bencil-1-o-tolil-piperazin-2-il)-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y el cloruro de iso-propilsulfonilo se obtiene la [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(propano-2-sulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 539,3 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 36

30

[4-(bifenil-4-sulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 35, paso 3, a partir de la (4-bencil-1-o-tolil-piperazin-2-il)-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y cloruro de 4-bifenilsulfonilo se obtiene la [4-(bifenil-4-sulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 649,3 ([M+H, 1Cl]⁺).

35

Ejemplo 37

3-{3-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-o-tolil-piperazina-1-sulfonil}-tiofeno-2-carboxilato de metilo

40

De modo similar al descrito en el ejemplo 35, paso 3, a partir de la 4-bencil-1-o-tolil-piperazin-2-il)-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y cloruro de 2-(metoxicarbonil)tiofeno-3-sulfonilo se obtiene el 3-{3-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-o-tolil-piperazina-1-sulfonil}-tiofeno-2-carboxilato de metilo en forma de espuma blanca, EM = 637,0 ([M+H]⁺).

45

Ejemplo 38

[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-(3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona

50

Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxílico (ejemplo 2, paso 5) y N-Boc-piperazina se obtiene el 4-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carbonil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco, EM = 580,8 ([M+H, 1Cl]⁺).

55

Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 17, paso 4, a partir del 4-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carbonil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-piperazin-1-il-metanona en forma de sólido blanco, EM = 481,0 ([M+H, 1Cl]⁺).

60

Paso 3: se calientan a 170°C en el microondas la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-piperazin-1-il-metanona (60 mg), la 3-cloro-2,5-dimetilpirazina (18,1 µl) y la trietilamina (20,8 µl) en acetonitrilo (1 ml). Se añade agua y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo = 1:2) se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-(3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona en forma de aceite amarillo, EM = 587,3 ([M+H, 1Cl]⁺).

65

Ejemplo 39

[1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-(3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona

5 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 13, paso 2, a partir del 1-bencil-piperazina-2-carboxilato de etilo y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo se obtiene el 1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazina-2-carboxilato de etilo en forma de aceite amarillo, EM = 423,1 ([M+H, 1Cl]⁺).

10 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, Paso 6, a partir del 1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazina-2-carboxilato de etilo se obtiene el ácido 1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate, EM = 593,0 ([M-H, 1Cl]⁻).

15 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazina-2-carboxílico y 1-Boc-piperazina se obtiene el 4-[1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazina-2-carbonil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 562,8 ([M+H, 1Cl]⁺).

Paso 4: de modo similar al descrito en el ejemplo 38, paso 2, a partir del 4-[1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazina-2-carbonil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene la [1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-piperazin-1-il-metanona en forma de espuma blanca, EM = 463 ([M+H, 1Cl]⁺).

20 Paso 5: de modo similar al descrito en el ejemplo 38, paso 3, a partir de la [1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-piperazin-1-il-metanona y la 3-cloro-2,5-dimetilpirazina se obtiene la [1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-(3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona en forma de aceite amarillo, EM = 569,3 ([M+H, 1Cl]⁺).

25 Ejemplo 40

[4-(3-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona

30 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 5, a partir del 4-bencil-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazina-2-carboxilato de etilo y cloruro de iso-propilsulfonilo se obtiene el éster del ácido 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(propano-2-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro, EM = 373,1 ([M+H, 1Cl]⁺).

35 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 6, a partir del éster del ácido 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(propano-2-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico se obtiene el ácido 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(propano-2-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico en forma de sólido amarillo, EM = 343,1 ([M-H, 1Cl]⁻).

40 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(propano-2-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico y 4-(3-clorofenil)-piperidina se obtiene la [4-(3-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 522,2 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 41

[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-(3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona

45 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazina-2-carboxílico y 3',6'-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (nº de reg. CAS = [59215-42-8]) se obtiene la [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-(3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona en forma de sólido blanco, EM = 569,3 ([M+H, 1Cl]⁺).

50 Ejemplo 42

cis-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona

55 Paso 1: se suspende el clorhidrato del ácido cis-4-fenilnipecótico (nº de reg. CAS = [858430-42-9]) (195 mg) (se suspende tres veces en tolueno y se concentra a presión reducida para eliminar el agua) en hexametildisilazano (4 ml) y se mantiene en reflujo durante 3 h. Se concentra la solución a presión reducida y se disuelve en THF (4 ml). Se le añade el cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo (0,13 ml) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 16 h. Se añade H₂O y pasada 1 h se evaporan los disolventes. Se reparte el residuo entre agua/acetato de etilo (3x), se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo = 1:1) se obtiene el ácido cis-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidina-3-carboxílico en forma de sólido blanco, EM = 374,3 (M-H]⁻).

65 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido cis-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidina-3-carboxílico y 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina se obtiene la cis-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona en forma de sólido blanco (p.f. = 192°C), EM = 548,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 43

5 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona

Se separa la cis-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona en sus enantiómeros por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD empleando como fase móvil n-heptano/25 % de isopropanol, obteniéndose la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-(3-metoxi-benceno-sulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 548,3 ([M+H])⁺ y la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3R,4R)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 548,3 ([M+H])⁺.

Ejemplo 44

15 [trans-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido trans-N-Boc-4-fenil-pipecótico (nº de reg. CAS = [170838-49-0]) y 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina se obtiene el trans-3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 478,2 ([M+H])⁺.

Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del trans-3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la trans-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-(-4-fenil-piperidin-3-il)-metanona en forma de espuma blanca, EM = 378,4 ([M+H])⁺.

Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la trans-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-(-4-fenil-piperidin-3-il)-metanona y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo se obtiene la [trans-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 552,1 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 45

[trans-1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

35 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la trans-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-(-4-fenil-piperidin-3-il)-metanona y cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo (nº de reg. CAS = [80466-79-1]) se obtiene la [trans-1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 537,4 ([M+H])⁺.

Ejemplo 46

[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona

45 Paso 1: A una solución de cloruro de 2-metilfenil-cinc ([84109-17-1], obtenido previamente a partir del cloruro de o-tolil-magnesio (44,07 ml) y cloruro de cinc (8,81 g) en THF (200 ml)) se le añade una mezcla de 4-trifluorometanosulfoniloxi-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo (nº de reg. CAS = [161491-25-4]) (11,4 g) en THF (90 ml) y después el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,02 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y después se trata con hielo. Se diluye la mezcla con éter de metilo y tert-butilo y se lava con una solución acuosa 2 M de carbonato sódico. Se extrae la fase acuosa con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo = 5:1) se obtiene el 4-o-tolil-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo en forma de aceite ligeramente amarillo, EM = 332,0 ([M+H])⁺.

55 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso 6, a partir del 4-o-tolil-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo se obtiene el 4-o-tolil-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco, EM = 316,2 ([M-H])⁻.

Paso 3: en una vitrina con acceso a través de guantes, en un autoclave se introducen el 4-o-tolil-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (2,5 g), [Ru(OAc)₂((R)-(2-furil)-MeOBIPHEP)] (24 mg), trietilamina (1,1 ml) y metanol (25 ml). Se efectúa la hidrogenación asimétrica a 80°C durante 60 h con una presión de hidrógeno de 40 bares. Se enfría a temperatura ambiente, se despresuriza el autoclave, se diluye la solución metanólica con éter de metilo y tert-butilo (320 ml) y se extrae con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (2x, 320 ml). Se vierte la fase acuosa sobre hielo, se acidifica con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico enfriada con hielo a pH 1 y se extrae con acetato de etilo (3x). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con

vacío y se tritura con n-heptano, obteniéndose el (3S,4S)-4-o-tolil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco, EM = 318,2.

5 Paso 4: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (3S,4S)-4-o-tolil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina se obtiene el (3S,4S)-3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-o-tolil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 492,3 ([M+H]⁺).

10 Paso 5: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3S,4S)-3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-o-tolil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona en forma de aceite incoloro, EM = 392,4 ([M+H]⁺).

15 Paso 6: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona y cloruro de 3-metoxibenceno-sulfonilo se obtiene la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona en forma de espuma blanca, EM = 562,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 47

20 [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

25 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo se obtiene la [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 566,4 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 48

30 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-1-metanosulfonil-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona

35 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona y el cloruro de metanosulfonilo se obtiene la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-1-metanosulfonil-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona en forma de espuma blanca, EM = 470,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 49

40 [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

45 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (3S,4S)-4-fenil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (nº de reg. CAS = [197900-77-9]) y 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina se obtiene el (3S,4S)-3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 478,28 ([M+H]⁺).

50 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3S,4S)-3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-4-fenil-piperidin-3-il)-metanona en forma de producto en bruto, EM = 392,4 ([M+H]⁺).

55 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-4-fenil-piperidin-3-il)-metanona y cloruro de 3-clorobenceno-sulfonilo se obtiene la [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 552,2 ([M+H, 1Cl]⁺).

Ejemplo 50

60 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-1-metanosulfonil-4-fenil-piperidin-3-il)-metanona

65 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-4-fenil-piperidin-3-il)-metanona y del cloruro de metanosulfonilo se obtiene la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-1-metanosulfonil-4-fenil-piperidin-3-il)-metanona en forma de espuma blanca, EM = 456,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 51

[(3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

65 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (3R,4R)-4-fenil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (nº de reg. CAS = [197900-84-8]) y 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina se obtiene el (3R,4R)-3-[4-(2,5-

dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 478,27 ([M+H])⁺.

5 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3R,4R)-3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3R,4R)-4-fenil-piperidin-3-il)-metanona, que se somete directamente a la reacción siguiente, EM = 378,4 ([M+H, 1Cl])⁺.

10 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3R,4R)-4-fenil-piperidin-3-il)-metanona y cloruro de 3-clorobenceno-sulfonilo se obtiene la [(3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 552,2 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 52

15 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona

20 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 3, a partir del 4-o-tolil-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo empleando el Ru(OAc)₂((S)-BITIANP) como catalizador de la hidrogenación enantioselectiva se obtiene el (3R,4R)-4-o-tolil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco, EM = 318,4 ([M-H])⁻.

25 Paso 2: A una solución de trifenilfosfina (2,66 g) en THF (30 ml) se le añade a 0°C el azodicarboxilato de dietilo (1,58 ml). Pasados 30 minutos se añaden sucesivamente entre 0 y 5°C el metanol (1,58 ml) y una solución de (3R,4R)-4-o-tolil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en THF (30 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se añade éter de metilo y tert-butilo y se separan las fases. Se extrae la inorgánica con éter de metilo y tert-butilo (3 x 100ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH = 95:5) se obtiene el (3R,4R)-4-o-tolil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo en forma de goma incolora, EM = 334,1 ([M+H])⁺.

30 Paso 3: se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de (3R,4R)-4-o-tolil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo (200 mg) y metóxido sódico (65 mg) en tolueno anhidro (6 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se trata con agua y se concentra con vacío. Se disuelve de nuevo el residuo en una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (3 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 5 h, se diluye con agua y se lava con dos porciones de éter de metilo y tert-butilo. Se enfría la fase acuosa a 0°C, se acidifica a pH 1-2 con una solución acuosa 1 M de KHSO₄ enfriada con hielo y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose el (3S,4R)-4-o-tolil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco, EM = 318,4 ([M-H])⁻.

40 Paso 4: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (3S,4R)-4-o-tolil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina se obtiene el (3S,4R)-3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-o-tolil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco, EM = 492,1 ([M+H])⁺.

45 Paso 5: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3S,4R)-3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-o-tolil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4R)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona en forma de sólido blanco, EM = 392,3 ([M+H])⁺.

50 Paso 6: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4R)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona y cloruro de 3-metoxibenceno-sulfonilo se obtiene la [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona en forma de sólido blanco, EM = 562,3 ([M+H])⁺.

Ejemplo 53

55 [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

60 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, pasos 1-2, a partir del 4-trifluormetanosulfoniloxi-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo (nº de reg. CAS = [161491-25-4]) y de bromuro de 4-fluorfenil-cinc se obtiene el 4-(4-fluor-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 320,5 ([M-H])⁻.

65 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 3, a partir del 4-(4-fluor-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo empleando como catalizador de la hidrogenación enantioselectiva el [Ru(OAc)₂((R)-MeOBIPHEP)] se obtiene el (-)-(3S,4S)-4-(4-fluor-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco mate, EM = 322,5 ([M+H])⁺.

Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (-)-(3S,4S)-4-(4-fluor-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y la 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina se obtiene el (3S,4S)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(4-fluor-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 516,3 ([M+H, 1Cl])⁺.

5 Paso 4: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3S,4S)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(4-fluor-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-[(3S,4S)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 416,4 ([M+H, 1Cl])⁺.

10 Paso 5: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-[(3S,4S)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo se obtiene la [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 590,3 ([M+H, 1Cl])⁺.

15 Ejemplo 54

[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-[(3S,4S)-4-(4-fluor-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

20 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-[(3S,4S)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y el cloruro de 2-(trifluormetil)bencenosulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-[(3S,4S)-4-(4-fluor-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 624,2 ([M+H, 1Cl])⁺.

25 Ejemplo 55

[(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-metanona

30 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 3, a partir del 4-(4-fluor-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo empleando [Ru(OAc)₂(S)-((3,5-xil,4-MeO-MeOBIPHEP))] como catalizador de la hidrogenación enantioselectiva se obtiene el (3R,4R)-4-(4-fluor-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 322,5 ([M-H])⁻.

35 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 52, pasos 2-3, a partir del (3R,4R)-4-(4-fluor-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo se obtiene el (3S,4R)-4-(4-fluor-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de espuma blanca mate, EM = 322,5 ([M-H])⁻.

40 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (3S,4R)-4-(4-fluor-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina se obtiene el (3S,4R)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(4-fluor-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma ligeramente amarilla, EM = 516,3 ([M+H, 1Cl])⁺.

45 Paso 4: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3S,4R)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(4-fluor-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-[(3S,4R)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 416,4 ([M+H, 1Cl])⁺.

50 Paso 5: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-[(3S,4R)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo se obtiene la [(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 590,3 ([M+H, 1Cl])⁺.

55 Ejemplo 56

[(3S,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-metanona

60 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-[(3S,4R)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 2-clorobencenosulfonilo se obtiene la [(3S,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 590,3 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 57

65 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-il]-[(3S,4R)-4-(4-fluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de piridina-3-sulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-(4-fluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 557,1 ([M+H, 1Cl])⁺.

5

Ejemplo 58

[(3S,4S) o (3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

10

Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 1, a partir del 4-trifluormetanosulfoniloxi-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo (nº de reg. CAS = [161491-25-4]) y bromuro de 2-fluor-4-metilfenil-cinc (nº de reg. CAS = [737797-14-7]) se obtiene el 4-(2-fluor-4-metil-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo en forma de aceite ligeramente amarillo, EM = 350,4 ([M+H])⁺.

15

Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 2, a partir del 4-(2-fluor-4-metil-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo se obtiene el 4-(2-fluor-4-metil-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco, EM = 334,2 (M-H)⁻.

20

Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 3, a partir del 4-(2-fluor-4-metil-fenil)-5,6-dihidro 2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo empleando el [Ru(OAc)₂((R)-(2-furil)-MeOBIPHEP)] como catalizador de la hidrogenación enantioselectiva se obtiene el (3S,4S) o (3R,4R)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 336,2 (M-H)⁻; [α]_D = - 62,82 (c = 0,962 g/100 ml, CHCl₃).

25

Paso 4: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (3S,4S) o (3R,4R)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina se obtiene el (3S,4S) o (3R,4R)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 530,3 ([M+H, 1Cl])⁺.

30

Paso 5: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3S,4S) o (3R,4R)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la (3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de producto en bruto, EM = 430,4 ([M+H, 1Cl])⁺.

35

Paso 6: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la (3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo se obtiene la [(3S,4S) o (3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 604,1 ([M+H, 1Cl])⁺; [α]_D = + 14,03 (c = 0,442 g/100 ml, CHCl₃).

40

Ejemplo 59

[(3S,4S) o (3R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

45

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 2-clorobencenosulfonilo se obtiene la [(3S,4S) o (3R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 604,1 ([M+H, 1Cl])⁺; [α]_D = - 8,8 (c = 0,659 g/100 ml, CHCl₃).

50

Ejemplo 60

(3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

55

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y el cloruro de 2-(trifluormetil)bencenosulfonilo se obtiene la (3S,4S)- o la (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 638,3 ([M+H, 1Cl])⁺; [α]_D = - 13,63 (c = 0,477 g/100 ml, CHCl₃).

60

Ejemplo 61

(3S,4S)- o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

65

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y el clorhidrato del cloruro de piridina-3-sulfonilo se obtiene la (3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 571,3 ([M+H, 1Cl])⁺; [α]_D = + 0,67 (c= 0,446 g/100 ml, CHCl₃).

Ejemplo 62

(3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 2-propanosulfonilo se obtiene la (3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 536,4 ([M+H, 1Cl])⁺; [α]_D = - 16,22 (c= 0,746 g/100 ml, CHCl₃).

Ejemplo 63

[(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 52, pasos 2-3, a partir del (3R,4R)-4-fenil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (nº de reg. CAS = [197900-84-8]) se obtiene el (3S,4S)-4-fenil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco mate, EM = 304,3 (M-H)⁻.

Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (3S,4S)-4-fenil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina se obtiene el (3S,4R)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (nº de reg. CAS = [652971-20-5]) en forma de espuma blanca, EM = 500,5 ([M+H, 1Cl])⁺.

Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3S,4R)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo y 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina se obtiene el clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 400,5 ([M+H, 1Cl])⁺.

Paso 4: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, empleando la iPr₂NEt como base y el CH₂Cl₂ como disolvente, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 3-clorobenceno-sulfonilo se obtiene la [(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 572,15 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 64

[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-fenil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona y el cloruro de 2-(trifluormetil)-bencenosulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-fenil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 606,2 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 65

[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-fenil-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona y el clorhidrato del cloruro de piridina-3-sulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-fenil-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 539,3 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 66

[(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 1, a partir del 4-o-tolil-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo empleando el [Ru(OAc)₂((S)-(BITIANP))] como catalizador de la hidrogenación enantioselectiva se obtiene el (3R,4R)-4-o-tolil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 318,2 (M-H)⁻.

Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 52, pasos 2-3, a partir del (3R,4R)-4-o-tolil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo se obtiene el (3S,4R)-4-o-tolil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco, EM = 318,4 ([M-H])⁻.

5 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (3S,4R)-4-o-tolil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina se obtiene el (3S,4R)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-o-tolil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 512,5 ([M+H])⁺.

10 Paso 4: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3S,4R)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-o-tolil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4R)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona en forma de producto en bruto, EM = 512,5 ([M+H, 1Cl])⁺.

15 Paso 5: de modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la 4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4R)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona y cloruro de 3-clorobenceno-sulfonilo se obtiene la [(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 586,1 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 67

20 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-o-tolil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

25 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la 4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4R)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona y cloruro de 2-(trifluormetil)-bencenosulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-o-tolil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 620,3 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 68

30 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-1-(piridina-3-sulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona

35 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la 4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4R)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona y el clorhidrato del cloruro de piridina-3-sulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-1-(piridina-3-sulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 553,2 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 69

40 [(3S,4R) o (3R,4S) -1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

45 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 1, a partir del 4-trifluorometanosulfoniloxi-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo (nº de reg. CAS = [161491-25-4]) y bromuro de 2,4-difluorfenilcinc se obtiene el 4-(2,4-difluor-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de aceite ligeramente amarillo, EM = 354,2 (M+H)⁺.

50 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 2, a partir del 4-(2,4-difluor-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo se obtiene el 4-(2,4-difluor-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco, 338,1 (M-H)⁻.

55 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 3, a partir del 4-(2,4-difluor-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo empleando el [Ru(OAc)₂((S)-(BITIANP))] como catalizador de la hidrogenación enantioselectiva se obtiene el (3R,4R) o (3S,4S)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco, EM = 340,1 ([M-H])⁻; [α]_D = + 61,90 (c = 0,806 g/100 ml, CHCl₃).

60 Paso 4: de modo similar al descrito en el ejemplo 52, pasos 2-3, a partir del (3R,4R) o (3S,4S)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo se obtiene el (3S,4R) o (3R,4S) -4-(2,4-difluor-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de espuma blanca mate, EM = 340,4 ([M-H])⁻; [α]_D = - 8,11 (c = 0,271 g/100 ml, CHCl₃).

65 Paso 5: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (3S,4R) o (3R,4S)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina se obtiene el (3S,4R) o (3R,4S)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 534,2 ([M+H, 1Cl])⁺.

Paso 6: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3S,4R) o (3R,4S)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la (3S,4R) o (3R,4S)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de producto en bruto, EM = 434,3 ([M+H, 1Cl])⁺.

5 Paso 7: de modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la (3S,4R) o (3R,4S)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo se obtiene la [(3S,4R) o (3R,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 607,1 ([M+H, 1Cl])⁺; [α]_D = - 66,8 (c = 0,434 g/100 ml, CHCl₃).

10 Ejemplo 70

(3S,4R) o (3R,4S)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2,4-difluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

15 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la (3S,4R) o (3R,4S)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y clorhidrato del cloruro de piridina-3-sulfonilo se obtiene la (3S,4R) o (3R,4S)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 575,4 ([M+H, 1Cl])⁺; [α]_D = - 66,76 (c = 0,454 g/100 ml, CHCl₃).

Ejemplo 71

[(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

25 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (3S,4S)-4-fenil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (nº de reg. CAS = [197900-77-9]) y 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina se obtiene el (3S,4S)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 498,5 ([M+H, 1Cl])⁺.

30 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3S,4S)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona en forma de producto en bruto, EM = 398,4 ([M+H, 1Cl])⁺.

35 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 3-clorobenceno-sulfonilo se obtiene la [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 572,2 ([M+H, 1Cl])⁺.

40 Ejemplo 72

[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

45 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 2-(trifluormetil)-bencenosulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 606,0 ([M+H, 1Cl])⁺.

50 Ejemplo 73

[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

55 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona y clorhidrato del cloruro de piridina-3-sulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 539,2 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 74

60 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

65 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona y del cloruro de 2-propanosulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 504,1 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 75

[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-1-metanosulfonil-4-fenil-piperidin-3-il)-metanona

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-4-fenil-piperidin-3-il)-metanona y cloruro de metanosulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-1-metanosulfonil-4-fenil-piperidin-3-il)-metanona en forma de espuma blanca, EM = 476,1 ([M+H, 1Cl])⁺.

10 Ejemplo 76

[(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

15 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (3S,4S)-4-o-tolil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (ejemplo 46, paso 3) y 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina se obtiene el (3S,4S)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-o-tolil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 512,3 ([M+H, 1Cl])⁺.

20 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3S,4S)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-o-tolil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona en forma de producto en bruto, EM = 412,5 ([M+H, 1Cl])⁺.

25 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona y cloruro de 3-clorobenceno-sulfonilo se obtiene la [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 586,2 ([M+H, 1Cl])⁺.

30 Ejemplo 77

[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-o-tolil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

35 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona y cloruro de 2-(trifluormetil)-bencenosulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-o-tolil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 620,5 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 78

40 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-(piridina-3-sulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona

45 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona y clorhidrato del cloruro de piridina-3-sulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-(piridina-3-sulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 553,2 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 79

50 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-1-metanosulfonil-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona

55 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona y el cloruro de metanosulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-((3S,4S)-1-metanosulfonil-4-o-tolil-piperidin-3-il)-metanona en forma de espuma blanca, EM = 490,2 ([M+H, 1Cl])⁺.

Ejemplo 80

60 [(3S,4S) o (3R,4R) -1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

65 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, pasos 1-2, a partir del 4-trifluormetanosulfoniloxi-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo (nº de reg. CAS = [161491-25-4]) y el bromuro de 4-fluor-6-metilfenil-cinc (obtenido previamente a partir del bromuro de 4-fluor-6-metilfenil-magnesio y cloruro de cinc) se obtiene el 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco, EM = 334,3 (M-H)]⁻.

5 Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 3, a partir del 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo empleando el [Ru(OAc)₂((R)-(2-furil)-MeOBIPHEP)] como catalizador de la hidrogenación enantioselectiva se obtiene el (3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 336,2 ([M+H]⁺); [α]_D = - 52,53 (c= 0,643 g/100 ml, CHCl₃).

10 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y la 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina se obtiene el (3S,4S) o (3R,4R)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 530,2 ([M+H, 1Cl]⁺).

15 Paso 4: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3S,4S) o (3R,4R)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de producto en bruto, EM = 430,4 ([M+H, 1Cl]⁺).

20 Paso 5: de modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo se obtiene la [(3S,4S) o (3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 604,0 ([M+H, 1Cl]⁺); [α]_D = - 32,13 (c= 0,426 g/100 ml, CHCl₃).

Ejemplo 81

25 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

30 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 2-(trifluormetil)bencenosulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 638,2 ([M+H, 1Cl]⁺); [α]_D = -60,75 (c = 0,423 g/100 ml, CHCl₃).

Ejemplo 82

35 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)- o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

40 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y el clorhidrato del cloruro de piridina-3-sulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 571,2 ([M+H, 1Cl]⁺); [α]_D = - 49,92 (c= 0,535 g/100 ml, CHCl₃).

Ejemplo 83

[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il]-metanona

50 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de metanosulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 508,3 ([M+H, 1Cl]⁺); [α]_D = - 77,86 (c = 0,434 g/100 ml, CHCl₃).

Ejemplo 84

[(3S,4S) o (3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

60 Paso 1: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 1, a partir del 4-trifluorometanosulfoniloxi-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo (n^o de reg. CAS = [161491-25-4]) y bromuro de 2,4-difluorfenilcinc se obtiene el 4-(2,4-difluor-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo en forma de aceite ligeramente amarillo, EM = 354,2 ([M+H]⁺).

Paso 2: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 2, a partir del 4-(2,4-difluor-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 3-metilo se obtiene el 4-(2,4-difluor-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco, EM = 338,0 (M-H)⁻.

- 5 Paso 3: de modo similar al descrito en el ejemplo 46, paso 3, a partir del 4-(2,4-difluor-fenil)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo empleando el [Ru(OAc)₂((S)-(BITIANP))] como catalizador de la hidrogenación enantioselectiva se obtiene el (3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco, EM = 340,1 (M-H)⁻; [α]_D = - 61,33 (c = 0,473 g/100 ml, CHCl₃).
- 10 Paso 4: de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del (3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina se obtiene el (3S,4S) o (3R,4R)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM = 534,2 ([M+H, 1Cl])⁺.
- 15 Paso 5: de modo similar al descrito en el ejemplo 22, paso 4, a partir del (3S,4S) o (3R,4R)-3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el clorhidrato de la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de producto en bruto, EM = 434,5 ([M+H, 1Cl])⁺.
- 20 Paso 6: de modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la 4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo se obtiene la [(3S,4S) o (3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 608,0 ([M+H, 1Cl])⁺; [α]_D = + 10,71 (c = 0,392 g/100 ml, CHCl₃).

25 Ejemplo 85

[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

- 30 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la 4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)- o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y el cloruro de 2-(trifluormetil)bencenosulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)- o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 642,3 ([M+H, 1Cl])⁺; [α]_D = - 22,86 (c = 0,442 g/100 ml, CHCl₃).

Ejemplo 86

[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)- o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

- 45 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la 4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)- o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y el clorhidrato del cloruro de piridina-3-sulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)- o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 575,3 ([M+H, 1Cl])⁺; [α]_D = - 5,09 (c = 0,746 g/100 ml, CHCl₃).

Ejemplo 87

- 50 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)- o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il]-metanona

- 55 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la 4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)- o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de metanosulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R) -4-(2,4-difluor-fenil)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 512,1 ([M+H, 1Cl])⁺; [α]_D = - 44,38 (c = 0,388 g/100 ml, CHCl₃).

Ejemplo 88

- 60 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona

- 65 De modo similar al descrito en el ejemplo 63, paso 4, a partir del clorhidrato de la 4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-metanona y cloruro de 2-propano-sulfonilo se obtiene la [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R) -4-(2,4-difluor-fenil)-1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona en forma de espuma blanca, EM = 540,3 ([M+H, 1Cl])⁺; [α]_D = - 36,27 (c = 0,623 g/100 ml, CHCl₃).

Ejemplo A

- 5 Se pueden fabricar tabletas recubiertas con una película que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes	por tableta	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la cubierta de tipo película mencionada antes.

10

Ejemplo B

Pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas del tamaño 2.

15

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente	hasta pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

20

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando una cantidad sobrante apropiada y se esteriliza.

Ejemplo D

- 25 Pueden fabricarse cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

contenido de la cápsula:	
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula	165,0 mg

ES 2 393 822 T3

cápsula de gelatina:	
gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en la masa fundida y caliente de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan con arreglo a los procedimientos usuales.

5 Ejemplo E

Se fabrican bolsitas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

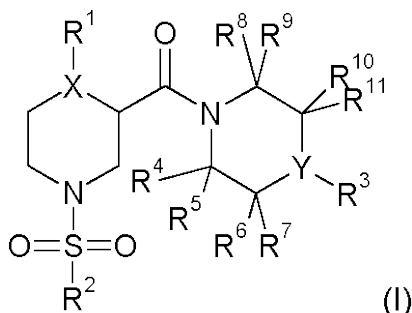
compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

- 10 Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa sódica y se granulan con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato de magnesio, se le añaden los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)

5



en la que

- 10 X es N o CH;
 Y es N o CH;
 R¹ es alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior, en los que arilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior;
 R² es alquilo inferior, arilo o heteroarilo elegido del grupo constituido por isoxazolilo, quinolinilo, tiofenilo y piridinilo, cuyo arilo o hetroarilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes elegidos con independencia del grupo constituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo y fenilo;
 15 R³ es arilo o un heteroarilo elegido del grupo constituido por piridinilo y piracinilo, cuyo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes elegidos con independencia del grupo constituido por halógeno, alquilo inferior y fluoro-alquilo inferior;
 20 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son hidrógeno;
 en donde
 "arilo" es fenilo;
 "alquilo inferior" es un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a siete átomos de carbono;
 25 y
 "alcoxi inferior" es el grupo R'-O-, en donde R' es un alquilo inferior.
- 30 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es N.
 3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es CH.
 4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que Y es N.
 35 5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en los que R¹ es alquilo inferior, fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido por 1 a 2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior.
 40 6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R¹ es n-butilo, fenilo, 4-fluor-2-metil-fenilo, 2-metil-fenilo, 4-fluor-fenilo, 2-fluor-4-metil-fenilo o 2,4-difluor-fenilo.
 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R² es alquilo inferior, fenilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por quinolinilo, y piridinilo, cuyo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 a 2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alcoxi inferior y fluor-alquilo inferior.
 45 8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R² es metilo, isopropilo, 3-metoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-trifluormetil-fenilo, quinolin-8-ilo o piridin-3-ilo.
 50 9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que R³ es fenilo o pirazinilo, dicho fenilo o pirazinilo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en los que R³ es 2,5-dimetil-fenilo, 2-metil-5-cloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo o 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, elegidos entre el grupo formado por:

- 5 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 10 (-)-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(o-tolil-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona,
 15 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (-)-[1-bencil-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 20 [1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [1-bencil-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-propil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [1-butil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-pentil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 25 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-isobutil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(4-cloro-bencenosulfonil)-1-pentil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [1-butil-4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(4-cloro-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 30 [4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 35 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 40 [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(propano-2-sulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(bifenil-4-sulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 3-{3-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-o-tolil-piperazina-1-sulfonil}-tiofeno-2-carboxilato de metilo,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-
 metanona,
 45 [1-bencil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-metanona,
 cis-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona,
 50 [trans-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [trans-1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-metanosulfonil-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona,
 55 [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-metanosulfonil-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 60 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-(4-fluor-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-
 metanona,
 [(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [(3S,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-(4-fluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 65 [(3S,4S) o (3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

- [(3S,4S) o (3R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 5 (3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 (3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 10 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-fenil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-fenil-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-o-tolil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 15 [(3S,4R) o (3R,4S) -1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (3S,4R) o (3R,4S)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2,4-difluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-fenil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 20 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-fenil-1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-metanosulfonil-4-fenil-piperidin-3-il]-metanona,
 25 [(3S,4S)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-4-o-tolil-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-(piridina-3-sulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S)-1-metanosulfonil-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3S,4S) o (3R,4R) -1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 30 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R) -4-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il]-metanona,
 35 [(3S,4S) o (3R,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-(2,4-difluor-fenil)-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 40 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R)-4-(2,4-difluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R) -4-(2,4-difluor-fenil)-1-metanosulfonil-piperidin-3-il]-metanona y
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R) -4-(2,4-difluor-fenil)-1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 45 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

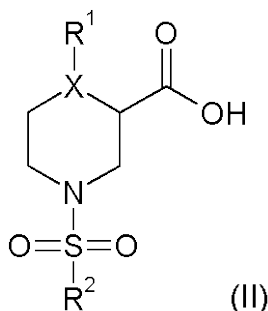
12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, elegidos entre el grupo formado por:

- 50 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1-fenil-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [1-butil-4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-2-il]-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 55 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-4-(quinolina-8-sulfonil)-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(propano-2-sulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-2-metil-fenil)-piperazin-2-il]-[3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-o-tolil-piperazin-2-il]-[3',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-metanona,
 60 [4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4R)-4-(4-fluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 (3S,4S) o (3R,4R)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
 [(3S,4R)-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-o-tolil-piperidin-3-il]-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 65 (3S,4R) o (3R,4S)-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-(2,4-difluor-fenil)-1-(piridina-3-sulfonil)-piperidin-3-il]-metanona y

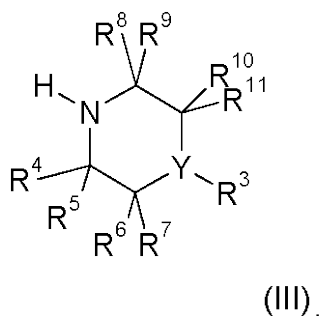
[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[(3S,4S) o (3R,4R) -4-(2,4-difluor-fenil)-1-metanosulfonyl-piperidin-3-il]-metanona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 13. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

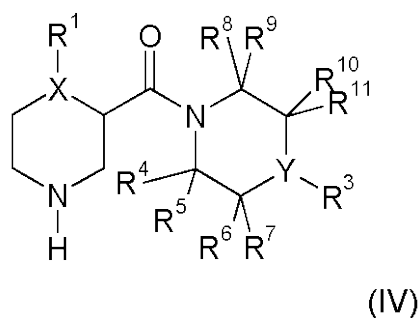


10 con un compuesto de la fórmula (III)



o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



15 con un compuesto R^2SO_2Cl ,

en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X e Y tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10.

20 14. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 y un vehículo y/o un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

25 15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

30 16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de niveles altos de lípidos, niveles altos de colesterol, un colesterol HDL bajo, un colesterol LDL alto, las enfermedades ateroscleróticas, la diabetes, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la sepsis, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades infecciosas, las enfermedades de la piel, la colitis, la pancreatitis, la colestasis del hígado, la fibrosis del hígado, la psoriasis, la enfermedad de Alzheimer

o la función cognitiva desequilibrada/improbable, el VIH, el cáncer, las formas de degeneración macular debidas a la edad, las formas de degeneración macular congénitas y/o la enfermedad de Stargardt.