

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 557**

51 Int. Cl.:

C07C 233/18	(2006.01)	C07D 207/06	(2006.01)
C07C 233/73	(2006.01)	C07D 211/14	(2006.01)
C07C 235/48	(2006.01)	C07D 213/20	(2006.01)
C07C 237/08	(2006.01)	C07D 213/56	(2006.01)
C07C 237/24	(2006.01)	C07D 215/50	(2006.01)
C07C 237/32	(2006.01)	C07D 241/24	(2006.01)
C07C 271/16	(2006.01)	C07D 317/22	(2006.01)
C07C 271/22	(2006.01)		
C07C 271/24	(2006.01)		
C07C 271/48	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2006 E 06730399 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 1870396**

54 Título: **Derivado de benciloxipropilamina**

30 Prioridad:

31.03.2005 JP 2005103326

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

22.02.2013

73 Titular/es:

**NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO. LTD.
(100.0%)
1-2, HIRANOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0046, JP**

72 Inventor/es:

**HIGASHIURA, KUNIIHIKO;
OGINO, TAKASHI y
FURUKAWA, KAZUHITO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 557 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

Derivado de benciloxipropilamina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de benciloxipropilamina y a una sal y a un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y también se refiere a un agente farmacéutico que contiene dicho compuesto como un ingrediente eficaz

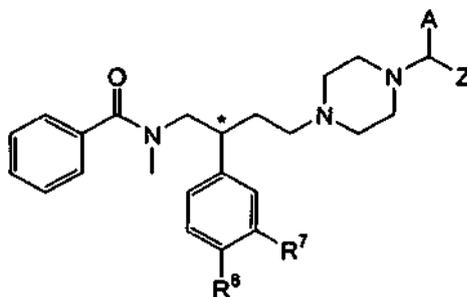
Antecedentes de la técnica

10 La taquiquinina es un nombre general para un grupo de péptidos que tienen estructuras similares y, en los mamíferos, la sustancia P (SP), la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB) son los representativos. Son neuropéptidos ampliamente distribuidos en los organismos vivos y la sustancia en la que la función fisiológica se estudió de forma más eficaz es una sustancia P. La sustancia P es un péptido que comprende 11 aminoácidos y muestra una acción hipotensora, una acción de contracción de los músculos lisos, una acción de promoción de la secreción de saliva, una acción de excitación de las neuronas, una acción de inducción de la reacción al dolor. Se ha conocido que se relaciona con diversas enfermedades tales como la enfermedad digestiva, enfermedad neurológica, enfermedad respiratoria y se ha sugerido que participa de forma particularmente profunda en la inflamación, alergia, síndrome carcinoide, dolor crónico, dolor de cabeza, enfermedad de Crohn, depresión, náuseas, etc. Por consiguiente, un antagonista de la taquiquinina tal como la sustancia P es útil como producto farmacéutico tal como un agente antiinflamatorio, un agente para las enfermedades alérgicas, un analgésico, un antiemético, un agente para el síndrome del intestino irritable, un agente para las enfermedades de la piel, un agente para las enfermedades vasoespásticas, un agente para las enfermedades isquémicas cerebrales, un antidepresivo, un agente anti ansiedad, un agente para las enfermedades autoinmunes, un relajante muscular y un antiespasmódico.

25 Se han desarrollado y se han informado diversos compuestos anti-taquiquinina con un fin de desarrollo de los agentes terapéuticos para las enfermedades que se han mencionado anteriormente en las que participa la taquiquinina. Sin embargo, existen problemas en su farmacocinética tales como una transferencia indeseable a la sangre y su seguridad a través de la que se han solicitado los compuestos de anti-taquiquinina que tienen nuevas estructuras. Por ejemplo, en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 437-442 (2003) se informan los derivados de benciloxifenetilpiperazina en los que una estructura parcial de los mismos es similar a la estructura de los compuestos de la presente invención. Sin embargo, son los compuestos que tienen una estructura claramente diferente de los derivados de benciloxipropilamina de la presente invención que son moléculas lineales sin esqueleto de piperazina.

30 El documento WO 00/48987 desvela los derivados sustituidos de 3-fenoxi y 3-fenilalcoxi-2-fenil propilamina de una fórmula general (1) que son eficaces como un compuesto farmacéuticamente activo. La fórmula (1) incluye derivados de benciloxipropilamina, pero no incluye los compuestos que tienen un grupo carbonilo en el átomo de N de la propilamina.

35 El documento EP-A-1293506 describe los compuestos de 1-(1-(hetero)aril-1-perhidroxialquilmetil)-piperazina antagonistas del receptor de taquiquinina de fórmula



40 Además, el documento WO 93/01160 desvela los compuestos farmacéuticamente activos de la fórmula muy general $Q-C(R^3)(NR^1R^2)-C(X)(Y)-Z-R^4$ que tienen una amplia variedad de acciones y que incluyen, dentro de la definición genérica de la fórmula, los compuestos de benciloxi(sustituido)etilamina.

Divulgación de la Invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto nuevo que es útil como un agente antitaquiquinina que tiene unas propiedades farmacocinéticas excelentes.

45 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos de los derivados de benciloxipropilamina y, como resultado, han descubierto que un nuevo derivado de 2-fenilbenciloxipropilamina representado mediante la siguiente

fórmula (I) tiene una excelente acción anti-sustancia P y es útil como un agente farmacéutico, con lo que han conseguido la presente invención.

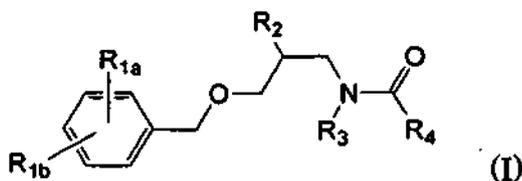
5 El derivado de benciloxipropilamina de la presente invención es un fuerte antagonista de los receptores de taquiquinina que tiene una estructura nueva. Presenta una propiedad farmacocinética preferente de una buena transferencia en la sangre, un periodo largo de vida media en la sangre y una excelente transferencia en el sistema nervioso central (SNC) en un ensayo farmacocinético en la sangre y un ensayo de transferencia en el SNC por administración oral a cobayas, por la que tiene una utilidad deseable como un agente farmacéutico.

Breve Descripción de los Dibujos

10 La figura 1 es un ejemplo del resultado que muestra la transferencia del compuesto de la presente invención en el SNC cuando se administra a cobayas por vía oral.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se refiere a un compuesto, que es un derivado de benciloxipropilamina de fórmula (I) o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



15 en la que

R_{1a} y R_{1b} son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₄ ó trifluorometilo;

R₂ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o difenilmetilo;

R₃ es H, alquilo C₁₋₄ o acetoximetilo; y

R₄ se selecciona entre pirazinilo, quinolilo y los siguientes (a)-(h):

- 20 (a) piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, piperidinilo, carboximetilo, t-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilmetilo o amino;
- (b) piperidinilamino opcionalmente sustituido con t-butoxicarbonilo;
- (c) piperidinilmetilo opcionalmente sustituido con carboxi o t-butoxicarbonilo;
- 25 (d) piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, oxi, amino, carboxi y bencilo;
- (e) alquilo C₁₋₄ sustituido con piridilo, carboxi, oxipiridilo, amino o t-butoxicarbonilamino;
- (f) alqueno C₂₋₄ sustituido con piridilo u oxipiridilo;
- (g) fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxilo, carboxi, etoxicarbonilo, halógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con piperidinilo, pirrolidinilo, amino, halógeno o t-butoxicarbonil amino, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₄ ó t-butoxicarbonilo; y
- 30 (h) ciclohexilo sustituido con amino o t-butoxi carbonilamino.

También, se proporciona un agente farmacéutico que contiene al compuesto de la presente invención en forma de un ingrediente eficaz.

35 Además, la presente invención proporciona el presente compuesto o una composición que lo comprende para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una afección frente a la que es eficaz un agente antiinflamatorio, un agente para las enfermedades alérgicas, un analgésico, un antiemético, un agente para el síndrome del intestino irritable, un agente para las enfermedades de la piel, un agente para las enfermedades vasoespásticas, un agente para las enfermedades isquémicas cerebrales, un antidepresivo, un agente anti ansiedad, un agente para las enfermedades autoinmunes, un relajante muscular o un antiespasmódico.

40 Las realizaciones preferentes son como se han definido en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

En los sustituyentes para la fórmula anterior (I), alquilo C₁₋₄ es preferentemente un grupo alquilo lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Alcoxi C₁₋₄ es preferentemente un grupo alcoxi lineal o ramificado tal como metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi y butiloxi.

Alquenilo C₂₋₄ es preferentemente un grupo alquenilo lineal o ramificado tal como vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

5 Los compuestos preferentes de la presente invención se proporcionan como sigue a continuación.

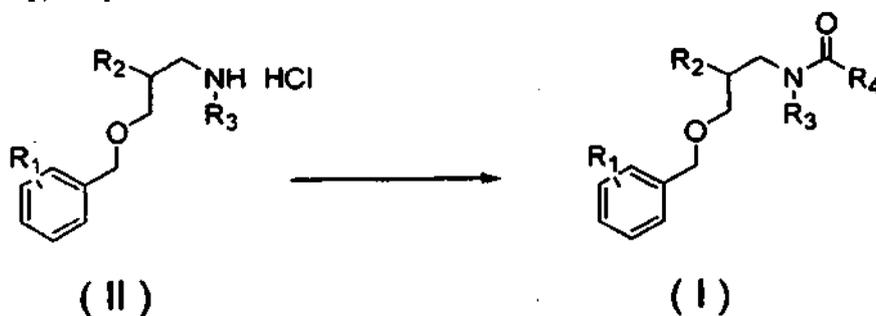
- N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-1-metilpiperidina-4-carboxamida [Compuesto 1]
 Hidrocloruro de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-1-metilpiperidina-4-carboxamida [Compuesto 2]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-1-isopropil piperidina-4-carboxamida [Compuesto 3]
 10 Hidrocloruro de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]piperidina-4-carboxamida [Compuesto 4]
 Hidrocloruro de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]piperidina-4-carboxamida [Compuesto 5]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]isonicotinamida [Compuesto 6]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]isonicotinamida [Compuesto 7]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]nicotinamida [Compuesto 8]
 15 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]nicotinamida [Compuesto 9]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]piridina-2-carboxamida [Compuesto 10]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-2-cloroisonicotinamida [Compuesto 11]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-hidroxiisonicotinamida [Compuesto 12]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-6-metilnicotinamida [Compuesto 13]
 20 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-2-cloro-6-metilnicotinamida [Compuesto 14]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-2,6-dicloronicotinamida [Compuesto 15]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida [Compuesto 16]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-2,6-dimetoxinicotinamida [Compuesto 17]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida [Compuesto 18]
 25 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]quinolina-4-carboxamida [Compuesto 19]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 20]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 21]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-1-oxinicotinamida [Compuesto 22]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-1-oxinicotinamida [Compuesto 23]
 30 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-1-oxipiridina-2-carboxamida [Compuesto 24]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-1-oxipiridina-2-carboxamida [Compuesto 25]
 Yoduro de 4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]carbamoil]-1-metilpiridinio [Compuesto 26]
 Yoduro de 4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]carbamoil]-1-metilpiridinio [Compuesto 27]
 Yoduro de 3-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]carbamoil]-1-metilpiridinio [Compuesto 28]
 35 Yoduro de 3-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]carbamoil]-1-metilpiridinio [Compuesto 29]
 Cloruro de 1-bencil-4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]carbamoil]piridinio [Compuesto 30]
 Cloruro de 1-bencil-4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]carbamoil]piridinio [Compuesto 31]
 Cloruro de 1-bencil-3-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]carbamoil]piridinio [Compuesto 32]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-2-piridin-4-ilacetamida [Compuesto 33]
 40 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-piridin-4-ilacetamida [Compuesto 34]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-2-piridin-3-ilacetamida [Compuesto 35]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-piridin-3-ilacetamida [Compuesto 36]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-2-piridin-2-ilacetamida [Compuesto 37]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-piridin-2-ilacetamida [Compuesto 38]
 45 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-2-(1-oxipiridin-4-il)acetamida [Compuesto 39]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-(1-oxipiridin-4-il)acetamida [Compuesto 40]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-2-(1-oxipiridin-3-il)acetamida [Compuesto 41]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-(1-oxipiridin-3-il)acetamida [Compuesto 42]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-2-(1-oxipiridin-2-il)acetamida [Compuesto 43]
 50 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-(1-oxipiridin-2-il)acetamida [Compuesto 44]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-3-piridin-4-ilacrilamida [Compuesto 45]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-3-piridin-3-ilacrilamida [Compuesto 46]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-3-piridin-3-ilacrilamida [Compuesto 47]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-3-piridin-4-ilpropionamida [Compuesto 48]
 55 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-3-piridin-3-ilpropionamida [Compuesto 49]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-3-piridin-3-ilpropionamida [Compuesto 50]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-3-(1-oxipiridin-4-il)propionamida [Compuesto 51]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-3-(1-oxipiridin-3-il)propionamida [Compuesto 52]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-3-(1-oxipiridin-4-il)acrilamida [Compuesto 53]
 60 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-3-(1-oxipiridin-3-il)acrilamida [Compuesto 54]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-3-(1-oxipiridin-3-il)acrilamida [Compuesto 55]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-4-hidroxibenzamida [Compuesto 56]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-4-fluorobenzamida [Compuesto 57]

- N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2- fenilpropil]-4-dimetilaminobenzamida [Compuesto 58]
 Hidrocloruro de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-4-dietilaminobenzamida [Compuesto 59]
 Ácido N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]tereftalámico [Compuesto 60]
 Hidrocloruro de 4-amino-N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]benzamida [Compuesto 61]
 5 Hidrocloruro de 4-amino-N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil) propil]benzamida [Compuesto 62]
 Hidrocloruro de 4- aminometil-N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]benzamida [Compuesto 63]
 Hidrocloruro de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-4-pirrolidin-1-ilmetilbenzamida [Compuesto 64]
 Hidrocloruro de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-4-piperidin-1-ilmetilbenzamida [Compuesto 65]
 N-[3-(3,5- Bis(trifluorometil)enciloxi)-2- fenilpropil]tereftalamato de etilo [Compuesto 66]
 10 {4-[3-(3,5- Bis(trifluorometil)enciloxi)-2- fenilpropil]carbamoil} fenil}carbamato de terc-butilo [Compuesto 67]
 {4-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]carbamoil}fenil}carbamato de terc-butilo [Compuesto 68]
 {4-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]carbamoil}encil}carbamato de terc-butilo [Compuesto 69]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-4-clorometilbenzamida [Compuesto 70]
 4-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo [Compuesto 71]
 15 4-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo [Compuesto 72]
 N-{2-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2- fenilpropil]carbamoil} etil}carbamato de terc-butilo [Compuesto 73]
 Hidrocloruro de 3-Amino-N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2- fenilpropil]propionamida [Compuesto 74]
 N- {2-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]carbamoil} etil}carbamato de terc-butilo [Compuesto 75]
 20 Hidrocloruro de 3-amino-N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]propionamida [Compuesto 76]
 {4-[3-(3,5- bis(trifluorometil)enciloxi)-2- fenilpropil]carbamoil} butil}carbamato de terc-butilo [Compuesto 77]
 Hidrocloruro de N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-5-aminopentanoicamida [Compuesto 78]
 {4-[3-(3,5- bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]piperidin-1-il}acetato de terc-butilo [Compuesto 79]
 Hidrocloruro del ácido {4-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]piperidin-1-il}acético [Compuesto
 25 80]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2- fenilpropil]malonamato de etilo [Compuesto 81]
 Ácido N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]malonámico [Compuesto 82]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2- fenilpropil]pirazina-2-carboxamida [Compuesto 83]
 [3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil] carbamato de fenilo [Compuesto 84]
 30 4-{3-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2- fenilpropil]ureido}piperidina-1-carboxilato de terc- butilo [Compuesto 85]
 Hidrocloruro de 1-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2- fenilpropil]-3-piperidin-4-ilurea [Compuesto 86]
 {4-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]carbamoil}ciclohexil}carbamato terc-butilo [Compuesto 87]
 Hidrocloruro de [3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]amida del ácido 4-aminociclohexanocarboxílico
 [Compuesto 88]
 35 1-{{3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]carbamoil}metil}piperidina-4-carboxilato de etilo [Compuesto 89]
 Ácido 1-{{3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]carbamoil} metil}piperidina-4-carboxílico [Compuesto 90]
 Hidrocloruro de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-2-[1,4']bipiperidinil-1'-ilacetamida [Compuesto 91]
 4-{{3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil} metilcarbamoil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo [Compuesto
 92]
 40 Hidrocloruro de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-N-metilpiperidina- 4-carboxamida [Compuesto 93]
 4-{{3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil}metilcarbamoil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
 [Compuesto 94]
 Hidrocloruro de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-N-metilpiperidina-4-carboxamida
 [Compuesto 95]
 45 Hidrocloruro de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-N-metil-1-metilpiperidina-4-carboxamida
 [Compuesto 96]
 Hidrocloruro de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-N-metilpiperidina-4-carboxamida
 [Compuesto 97]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil) propil]-N-metilisonicotinamida [Compuesto 98]
 50 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2- fenilpropil]-N-metil-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 99]
 N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil) propil]-2-hidroxi-N-metilisonicotinamida [Compuesto 100]
 N-2- {{3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2- fenilpropil} metilcarbamoil} etil}carbamato de terc-butilo [Compuesto 101]
 Hidrocloruro de N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]-N-metil-3-aminopropionamida [Compuesto 102]
 (2-{{3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil}metilcarbamoil} etil}carbamato de terc-butilo [Compuesto
 55 103]
 Hidrocloruro de 3-amino-N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-N-metilpropionamida
 [Compuesto 104]
 (4- {{3-(3,5-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil} metilcarbamoil}butil}carbamato de terc-butilo [Compuesto 105]
 Hidrocloruro de [3-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-2-fenilpropil]metilamida del ácido 5-aminopentanoico
 60 [Compuesto 106]
 Hidrocloruro de [2-(3,5-bis(trifluorometil)enciloximetil)-3,3difenilpropil]metilamida del ácido 1-metilpiperidina-4-
 carboxílico [Compuesto 107]
 4-[3-(3,5-Dimetilenciloxi)-2-fenilpropil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo [Compuesto 108]
 Hidrocloruro de [3-(3,5-dimetilenciloxi)-2-fenilpropil]amida del ácido piperidina-4-carboxílico [Compuesto 109]
 65 [3-(3,5-Dimetilenciloxi)-2-fenilpropil]amida del ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico [Compuesto 110]
 {2-[3-(3,5-Dimetilenciloxi)-2-fenilpropil]carbamoil} etil} carbamato de terc-butilo [Compuesto 111]

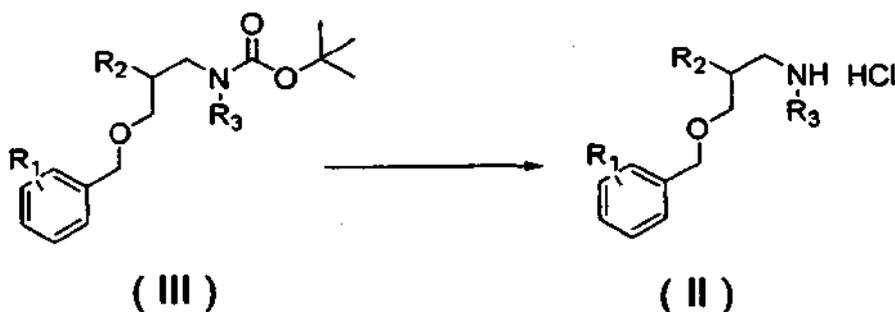
Hidrocloruro de 3-amino-N-[3-(3,5-dimetilbenciloxi)-2-fenilpropil] propionamida [Compuesto 112]
 4-[3-(4-Fluorobenciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil] piperidina-1-carboxilato de terc-butilo [Compuesto 113]
 Hidrocloruro de [3-(4-fluorobenciloxi)-2-fenilpropil]amida del ácido piperidina-4-carboxílico [Compuesto 114]
 Hidrocloruro de [3-(4-fluorobenciloxi)-2-fenilpropil]amida del ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico [Compuesto 115]
 5 N-[3-(4-Fluorobenciloxi)-2-fenilpropil]isonicotinamida [Compuesto 116]
 N-[3-(4-Fluorobenciloxi)-2-fenilpropil]-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 117]
 {2-[3-(4-Fluorobenciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil] etil} carbamato de terc-butilo [Compuesto 118]
 Hidrocloruro de 3-amino-N-[3-(4-fluorobenciloxi)-2-fenilpropil]propionamida [Compuesto 119]
 N-[3-(3,4-Diclorobenciloxi)-2-fenilpropil]-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 120]
 10 {4-[3-(3,4-Diclorobenciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]fenil} carbamato de terc-butilo [Compuesto 121]
 Hidrocloruro de 4-amino-N-[3-(3,4-diclorobenciloxi)-2-fenilpropil]benzamida [Compuesto 122]
 N-[3-(3,5-Difluorobenciloxi)-2-fenilpropil]-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 123]
 1-Oxi-N-[2-fenil-3-(3-trifluorometilbenciloxi)propil]isonicotinamida [Compuesto 124]
 N-(3-Benciloxi-2-fenilpropil)-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 125]

15 En lo sucesivo en el presente documento, se mostrará un procedimiento general para la producción del compuesto. El compuesto de la presente invención representado mediante la fórmula (I) anterior por lo general se puede producir de la siguiente forma. Por casualidad, en las siguientes fórmulas estructurales, tanto R_{1a} como R_{1b} en la fórmula (I) anterior se expresarán simplemente como R₁.

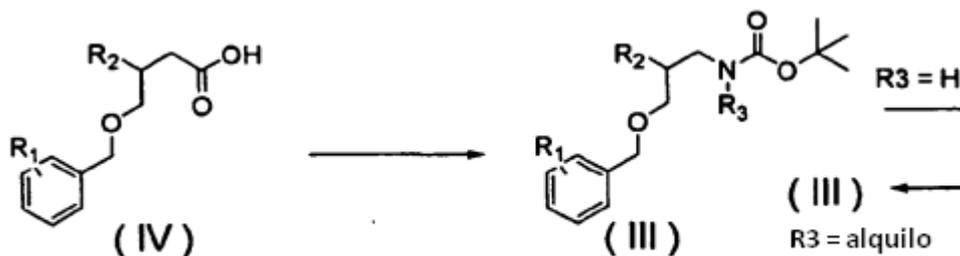
20 El compuesto de fórmula (I) se puede producir por amidación del compuesto de fórmula (II). Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) se puede producir a partir del compuesto de fórmula (II) y de un compuesto apropiado de ácido carboxílico por medio de un procedimiento común de amidación tal como un procedimiento de anhídrido mixto, un procedimiento de éster activo o un procedimiento de uso de un agente de condensación tal como DCC (1,3-diciclohexil carbodiimida) o WSC (carbodiimida soluble en agua)-HCl en presencia de una base apropiada tal como trietilamina y N-metilmorfolina. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado tal como DMF (dimetilformamida), cloruro de metileno (CH₂Cl₂), cloroformo (CHCl₃), THF (tetrahidrofurano), acetonitrilo, agua, acetona o una mezcla de los mismos a una temperatura apropiada entre enfriamiento con hielo y punto de ebullición del disolvente. En algunos casos, el derivado de amida resultante en sí mismo es el compuesto final de amida y, en otros casos, también se puede someter a una conversión química apropiada tal como desprotección para dar el compuesto final de amida.



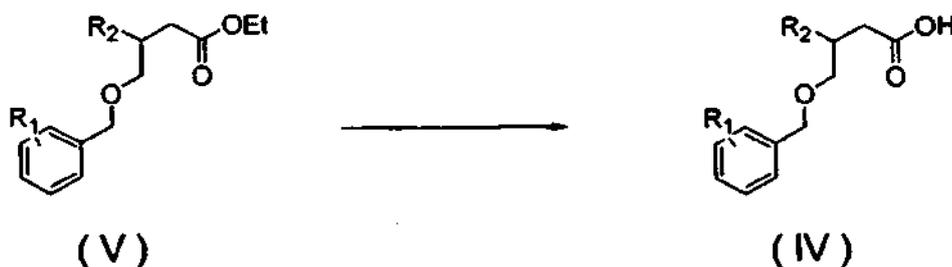
35 El compuesto de fórmula (II) se puede sintetizar sometiéndolo al compuesto de fórmula (III) a la reacción de retirada de Boc. En cuanto a un reactivo para la eliminación de Boc, se puede usar una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente apropiado tal como dioxano, acetato de etilo, éter, cloruro de metileno o ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético, etc. La reacción se puede llevar a cabo usando cada uno de esos reactivos únicamente o en un disolvente apropiado tal como dioxano, acetato de etilo, éter, cloruro de metileno o ácido acético a una temperatura apropiada entre -20 °C y el punto de ebullición del disolvente.



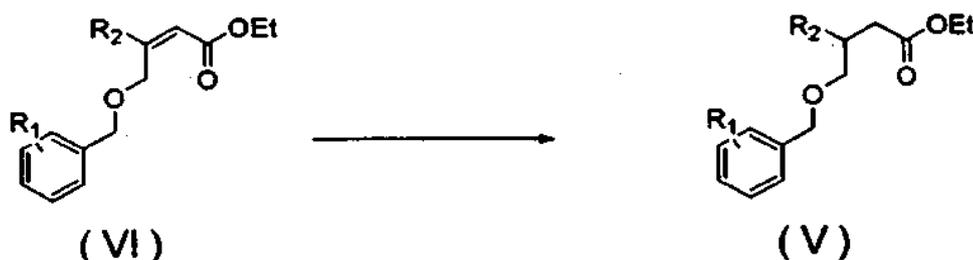
- 5 El compuesto de fórmula (III) se puede preparar por calentamiento de un compuesto de fórmula (IV) con DPPA (azida ácida de difenilfosforilo) en terc-butanol en presencia de una base apropiada tal como trietilamina o N-metilmorfolina. El sustituyente R_3 en el compuesto de fórmula (III) obtenido hasta este punto en el procedimiento es hidrógeno y, cuando se trata con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o amida sódica preferentemente en un disolvente aprótico apolar tal como DMF o THF seguido de hacerlo reaccionar con un agente de alquilación tal como haluro de alquilo o sulfato de alquilo, se puede preparar un compuesto de fórmula (III) en el que R_3 es un grupo alquilo. Esta reacción de alquilación se puede llevar a cabo a temperatura apropiada entre enfriamiento con hielo y el punto de ebullición del disolvente.



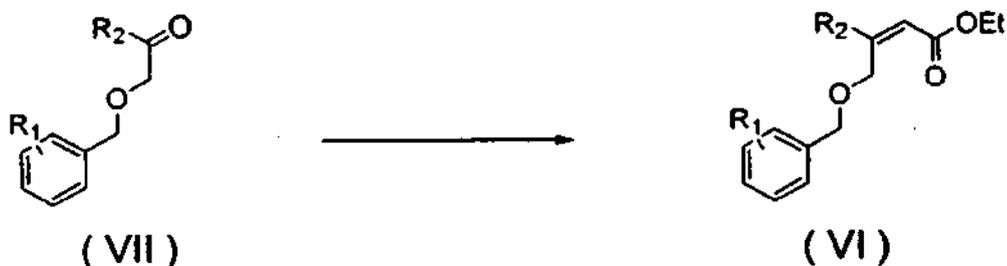
- 10 El compuesto de fórmula (IV) se puede producir mediante una reacción de hidrólisis del compuesto de fórmula (V). La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo preferentemente por mezcla con una solución acuosa de una base apropiada tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio o carbonato potásico en un disolvente miscible en agua tal como metanol, etanol, acetona, dioxano o THF a temperatura apropiada entre enfriamiento con hielo y el punto de ebullición del disolvente.



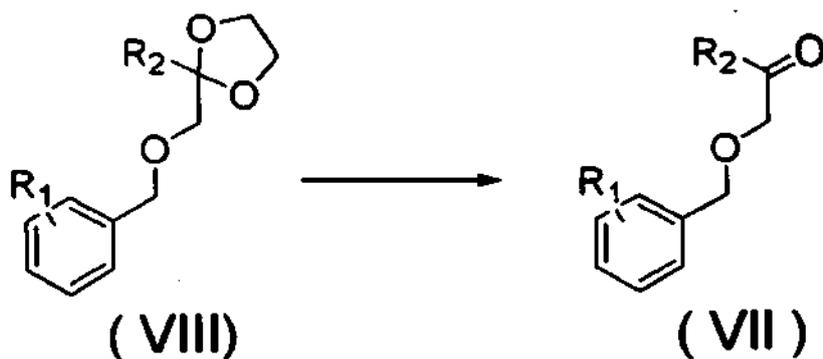
- 15 El compuesto de fórmula (V) se puede producir mediante una reacción de reducción del compuesto de fórmula (VI). La reacción de reducción se puede llevar a cabo mediante una reducción catalítica usando catalizador de metal noble o usando una combinación de una sal de metal de transición con borohidruro sódico. En el caso de una reducción catalítica, se puede llevar a cabo usando un catalizador de metal noble tal como paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, óxido de platino o níquel Raney en un disolvente apropiado tal como etanol, metanol, agua, ácido acético, ácido fórmico, acetato de etilo, THF, DMF o una mezcla de los mismos en una atmósfera de hidrógeno a presión ordinaria, presión media o alta presión a una temperatura apropiada entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Cuando se usa borohidruro sódico, la reacción se puede llevar a cabo usando una sal de metal de transición tal como cloruro de níquel, cloruro de cobalto o cloruro de hierro en un disolvente prótico tal como etanol, metanol o agua únicamente o como una mezcla de los mismos con un disolvente aprótico tal como THF, DMF o dioxano a una temperatura apropiada entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.



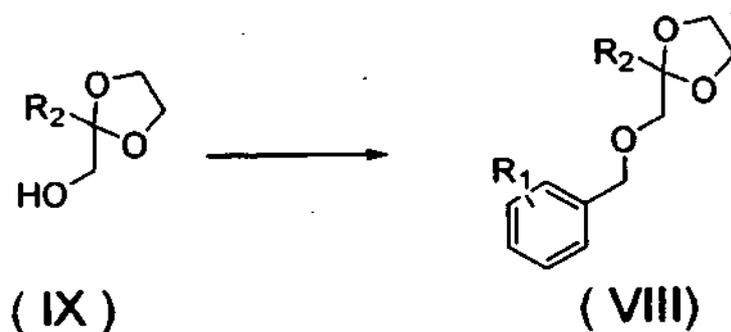
El compuesto de fórmula (VI) se puede producir mediante la así llamada reacción de Wittig del compuesto de fórmula (VII). Por ejemplo, se puede producir por tratamiento de (dietoxifosforil)acetato de etilo con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, etóxido sódico, metóxido sódico, terc-butóxido potásico o amida sódica en un disolvente apropiado tal como THF o DMF seguido de someter a una reacción con el compuesto de fórmula (VII) a una temperatura apropiada entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.



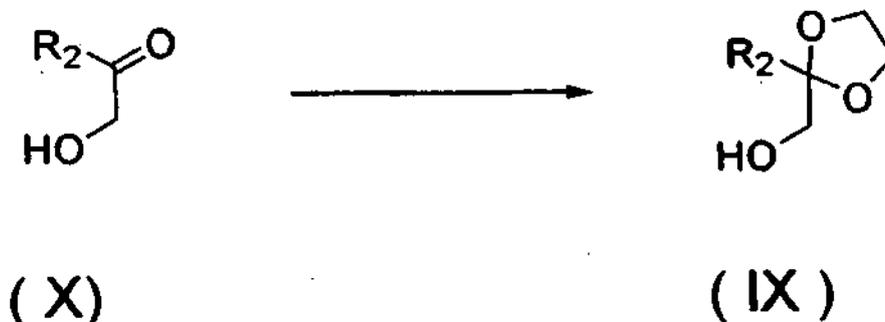
El compuesto de fórmula (VII) se puede producir por hidrólisis del compuesto de fórmula (VIII). Esta reacción se puede llevar a cabo por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético o ácido fórmico en un disolvente tal como etanol, metanol, dioxano, THF, ácido acético o una mezcla de los mismos a una temperatura apropiada entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.



El compuesto de fórmula (VIII) se produce por eterificación del compuesto de fórmula (IX). Se lleva a cabo de tal manera que el compuesto de fórmula (IX) se trata con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, amida sódica, etóxido sódico o metóxido sódico en un disolvente aprótico tal como THF, DMF, tolueno, benceno, acetona, dioxano o éter únicamente o como una mezcla de los mismos a una temperatura apropiada entre -20 °C y el punto de ebullición del disolvente seguido de hacerlo reaccionar con un agente de eterificación de bencilo. En cuanto a un agente de bencilación, se puede usar cloruro de bencilo, bromuro de bencilo, yoduro de bencilo, metanosulfonato del alcohol bencílico, p-toluenosulfonato del alcohol bencílico o trifluorometanosulfonato del alcohol bencílico con o sin un sustituyente apropiado en el anillo de benceno. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura apropiada entre -20 °C y el punto de ebullición del disolvente.



El compuesto de fórmula (IX) se puede sintetizar mediante una deshidratación del compuesto de fórmula (X) con etilenglicol. La reacción se puede llevar a cabo sometiendo el compuesto de fórmula (X) a la reacción en un disolvente tal como benceno, tolueno, xileno, cloroformo o tetracloruro de carbono usando un catalizador tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico o ácido benzenosulfónico.



5

Los compuestos representados mediante la fórmula (I) que se ha proporcionado anteriormente incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tales como las sales de adición ácida con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido tiocianico, ácido bórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido haloacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico o ácido sulfanílico; sales con metales alcalinos tales como sodio o potasio, sales con metales alcalinotérreos tales como calcio o magnesio, o sales con otros metales tales como aluminio; o sales con bases tales como amoníaco o aminas orgánicas. Esas sales se pueden elaborar mediante procedimientos conocidos a partir de los compuestos de la presente invención en un estado libre o se pueden convertir mutuamente entre las sales. Cuando existen los isómeros estéricos tales como el isómero cis-trans, el isómero óptico y el isómero conformacional, o el hidrato y los complejos metálicos de las sustancias de la presente invención, la presente invención incluye todos y cada uno de ellos.

10

15

El compuesto de la presente invención se puede elaborar en preparaciones farmacéuticas mediante una combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquier procedimiento convencional, por ejemplo, preparaciones para administraciones orales (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, etc.) y para administraciones parenterales (por ejemplo, para las administraciones subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarectal e intranasal). En la preparación, el compuesto de la presente invención también se puede usar en forma de la sal farmacéuticamente aceptable, y se puede usar únicamente o conjuntamente junto con otros ingredientes farmacéuticamente eficaces.

20

Además, dependiendo del tipo de enfermedad y del paciente, es posible preparar otras preparaciones aparte de las que ya se mencionaron, por ejemplo, las preparaciones adecuadas para la terapia, tales como inyecciones, supositorios, inhalaciones, aerosoles, jarabes, colirios, medicinas para uso externo (por ejemplo, pomadas), etc.

25

La dosis preferente del compuesto de la presente invención puede variar dependiendo del objeto a administrar al paciente, la forma de la preparación, el procedimiento de administración, la duración de la administración, etc. y, para conseguir un efecto deseado, se puede administrar habitualmente a los adultos comunes por vía oral una vez al día o varias veces al día de 0,5-1000 mg al día, preferentemente 1-500 mg al día. En el caso de una administración parenteral tal como por inyección, es preferente un nivel de 1/3 a 1/10 de la dosis que se ha administrado anteriormente por vía oral.

30

Ejemplos

El material de partida se puede adquirir en Aldrich Chemical Co., Inc. o en Tokyo Kasei K. K. El punto de fusión se midió colocando una muestra en un capilar de vidrio seguido del uso de un dispositivo para la medida del punto de fusión de tipo Yamato MP-21 fabricado por Yamato (la corrección de un termómetro no se llevó a cabo). La rotación óptica se midió mediante un polarímetro de tipo JASCO OD-140. La RMN ¹H se midió mediante un dispositivo de resonancia magnética nuclear de tipo Bruker ARX500 y los valores del desplazamiento químico se expresaron en términos de ppm usando TMS (δ = 0 ppm) (que se añadió como un patrón interno) como una base. La cromatografía en columna sobre gel de sílice se llevó a cabo usando gel de sílice BW-127ZH (Fuji Silicia Kagaku K. K.) para cromatografía. En una cromatografía en capa fina, se usó gel de Sílice F254 (Merck, N° 5715) y la detección se llevó a cabo usando una lámpara de UV y una solución etanólica al 5% de ácido fosfomolibdico como un reactivo de coloración. Con respecto a los reactivos y a los disolventes, se usaron tal como estaban los que estaban disponibles en el mercado.

45

Ejemplo 1

Producción de 2-hidroxi-1-feniletanona

La solución etanólica al 85% (1200 ml) de 2-bromo-1-feniletanona (99,52 g, 500 mmol) y formiato sódico (215,0 g, 3160 mol) se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de la evaporación del disolvente al vacío, se añadió agua (1000 ml) al residuo y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente de las mismas se evaporó al vacío. Se añadió éter de petróleo al producto oleoso residual para cristalizar con lo que se produjo 2-hidroxi-1-feniletanona (59,67 g, 88%). Pf. 86-89 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,81 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,07 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,92-7,95 (m, 2H)

Ejemplo 2

Producción de 1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietanona

Se produjo 1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietanona (24,38 g, 75%) a partir de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (45,58 g, 210 mmol), formiato sódico (90,45 g, 1330 mmol) y etanol al 85% (500 ml) de la misma forma que en el caso de la síntesis de 2-hidroxi-1-feniletanona. Pf. 115-117 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,78 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,11 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 8,00-8,04 (m, 2H).

Ejemplo 3

Producción de (2-fenil-[1,3]dioxolan-2-il)metanol

Se añadieron 2-hidroxi-1-feniletanona (49,39 g, 297 mmol), etilenglicol (84 ml, 1500 mmol), monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (1,0 g) y benceno (500 ml) a un matraz de tipo berenjena de un litro equipado con un dispositivo de deshidratación de Dean-Stark y se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó al vacío, se añadieron agua y acetato de etilo al residuo resultante y se separó la fase orgánica. Una fase acuosa se extrajo adicionalmente dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución salina saturada. Se secaron sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente de las mismas se evaporó al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno : acetato de etilo = 4:1) para dar (2-fenil-[1,3]dioxolan-2-il)metanol (52,30 g, 98%) en forma de un producto oleoso. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,51 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,74-3,78 (m, 2H), 4,01-4,05 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,40-7,43 (m, 2H).

Ejemplo 4

Producción de [2-(4-fluorofenil)-[1,3]dioxolan-2-il]metanol

La misma reacción que en la síntesis de 3a se llevó a cabo a partir de 1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietanona (23,89 g, 155 mmol), etilenglicol (42 ml, 780 mmol), monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,5 g) y benceno (300 ml) y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno : acetato de etilo = 4:1) para dar [2-(4-fluorofenil)-[1,3]dioxolan-2-il]metanol (22,05 g, 72%) en forma de un producto oleoso. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,51 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,75-3,81 (m, 2H), 3,99-4,07 (m, 2H), 4,94 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H).

Ejemplo 5

Producción de 2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloximetil)-2-fenil-[1,3]dioxolano

(2-Fenil-[1,3]dioxolan-2-il)metanol (14,82 g, 82 mmol) se disolvió en DMF (200 ml) y se enfrió con hielo y se añadió a esto hidruro sódico (oleoso al 60%) (3,60 g, 90 mmol) dividiéndolo en dos. La mezcla se agitó durante 1 hora enfriando con hielo y durante 2 horas a temperatura ambiente y después se añadió en ella gota a gota una solución de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (16,5 ml, 90 mmol) en DMF (50 ml) durante 30 minutos enfriando con hielo. Después de agitar la mezcla durante 2 horas enfriando con hielo y durante 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a agua seguido por la extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El producto oleoso residual obtenido por evaporación del disolvente al vacío se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 19:1) para dar 2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloximetil)-2-fenil-[1,3]dioxolano (34,00 g, 100%) en forma de un producto oleoso. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,67 (s, 2H), 3,79-3,84 (m, 2H), 4,02-4,08 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,96 (s, 1H).

Ejemplo 6

Producción de 2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloximetil)-2-(4-fluorofenil)[1,3]dioxolano

2-(3,5-Bis(trifluorometil)benciloximetil)-2-(4-fluorofenil)[1,3]dioxolano (46,60 g, 100%) se produjo en forma de un producto oleoso a partir de [2-(4-Fluorofenil)[1,3]dioxolano-2-il]metanol (21,80 g, 110 mmol), hidruro sódico (oleoso al

60%) (4,80 g, 120 mmol), bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (22,0 ml, 120 mmol) y DMF (250 ml) de la misma forma que en el caso de la síntesis de 2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloximetil)-2-fenil-[1,3]dioxolano.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,75 (s, 2H), 3,80-3,87 (m, 2H), 4,00-4,07 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,97 (s, 1H).

5 Ejemplo 7

Producción de 2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-1-feniletanona

2-(3,5-Bis(trifluorometil)benciloximetil)-2-fenil-[1,3]dioxolano (50,72 g, 140 mmol) se disolvió en THF (300 ml), se añadieron a esto 60 mol/l de ácido clorhídrico (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. Después la evaporación del disolvente al vacío, se añadió agua al residuo seguido de la extracción con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó al vacío para dar 2-(3,5-bis(trifluorometil)-benciloxi)-1-feniletanona (48,90 g, 96%) en forma de un producto oleoso. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,82 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,66-7,69 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,11 (s, 2H).

Ejemplo 8

15 Producción de 2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-1-(4-fluorofenil)etanona

2-(3,5-Bis(trifluorometil)benciloxi)-1-(4-fluorofenil)etanona (40,50 g, 97%) se produjo en forma de cristales a partir de 2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloximetil)-2-(4-fluorofenil)[1,3]dioxolano (46,60 g, 110 mmol), 6 mol/l de HCl (50 ml) y THF (300 ml) de la misma forma que en el caso de la síntesis de 2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-1-feniletanona. P_f. 56-57 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,81 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 8,00-8,05 (m, 3H), 8,09 (s, 2H).

20 Ejemplo 9

Producción de 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-fenil-2-butenato de etilo

Dietoxifosforilacetato de etilo (30 ml, 150 mmol) se añadió gota a gota en una suspensión de hidruro sódico (oleoso al 60%) (6,00 g, 150 mmol) en THF (300 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más, una solución de 2-(3,5-bis(trifluorometil)-benciloxi)-1-feniletanona (48,90 g, 135 mmol) en THF (100 ml) se añadió en esto gota a gota a temperatura ambiente durante 30 minutos y la mezcla se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se añadió a agua (1000 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El producto oleoso residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 9:1) para dar 4-(3,5-bis(trifluorometil)-benciloxi)-3-fenil-2-butenato de etilo (40,00 g, 69%) en forma de un producto oleoso. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,15 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 7,39-7,43 (m, 3H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,96 (s, 1H).

Ejemplo 10

Producción de 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-(4-fluorofenil)-2-butenilato de etilo

35 4-(3,5-Bis(trifluorometil)benciloxi)-3-(4-fluorofenil)-2-butenilato de etilo (34,40 g, 73%) se produjo en forma de un producto oleoso a partir de 2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-1-(4-fluorofenil)etanona (39,93 g, 105 mmol), hidruro sódico (oleoso al 60%) (4,60 g, 115 mmol), acetato de dietoxifosforilo (23 ml, 115 mmol) y THF (400 ml) de la misma forma que en el caso de la síntesis de 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-fenil-2-butenato de etilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,95 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 1,5 Hz), 5,05 (s, 2H), 6,15 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,92 (s, 2H), 8,01 (s, 1H).

Ejemplo 11

Producción de 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-fenilbutanoato de etilo

Una mezcla de 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-fenil-2-butenato de etilo (40,00 g, 92,5 mmol), Pd sobre carbono al 5% (1,00 g) y etanol (250 ml) se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar el catalizador, el disolvente se evaporó al vacío para dar 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-fenilbutanoato de etilo (40,18 g, 100%) en forma de un producto oleoso. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,60 (dd, J = 8,0, 15,5 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 6,8, 15,5 Hz, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,65 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,94 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,65 y 4,66 (ABc, J = 14,1 Hz, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,90 (s, 2H), 7,99 (s, 1H).

50 Ejemplo 12

Producción de 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-(4-fluorofenil)butilato de etilo

4-(3,5-Bis(trifluorometil)benciloxi)-3-(4-fluorofenil)butilato de etilo (33,93 g, 100%) se produjo en forma de un producto oleoso a partir de 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-(4-fluorofenil)-2-butenilato de etilo (34,00 g, 75 mmol), catalizador de paladio sobre carbono al 5% (0,50 g) y EtOH (200 ml) de la misma forma que en el caso de la síntesis de 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-fenilbutanoato de etilo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,62 (dd, J = 8,2, 15,7 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 6,8, 15,7 Hz, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,95 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,63 y 4,69 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,98 (s, 1H).

Ejemplo 13

Producción de ácido 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-fenilbutanoico

4-(3,5-Bis(trifluorometil)benciloxi)-3-fenilbutanoato de etilo (26,06 g, 60 mmol) se disolvió en etanol (300 ml), se añadieron a esto 2 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se disolvió en agua y se acidificó con 6 mol/l de ácido clorhídrico. El producto oleoso eliminado por separación del mismo se extrajo con cloroformo y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y con una solución salina saturada. Después de secarlo sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó al vacío para dar ácido 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-fenilbutanoico (26,60 g, 90%) en forma de un producto oleoso. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,56 (dd, J = 8,4, 16,0 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 6,4, 16,0 Hz, 1H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,63-3,66 (m, 2H), 4,64 y 4,66 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 4H), 7,88 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 12,09 (s a, 1H).

Ejemplo 14

Producción de ácido 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-(4-fluorofenil)butílico

El ácido 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-(4-fluorofenil)butílico (29,10 g, 91%) se produjo en forma de un producto oleoso a partir de 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-(4-fluorofenil)butilato de etilo (34,00 g, 75 mmol), 2 mol/l de NaOH (75 ml, 150 mmol de NaOH) y EtOH (350 ml) de la misma forma que en el caso de la síntesis del ácido 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-fenilbutílico. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,58 (dd, J = 8,5, 16,0 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 6,4, 16,0 Hz, 1H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,58-3,68 (m, 2H), 4,63 y 4,68 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 12,12 (s a, 1H).

Ejemplo 15

Producción de [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]carbonato de terc-butilo

Ácido 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-fenilbutanoico (24,38 g, 60 mmol), trietilamina (9,8 ml, 70 mmol) y DPPA (15 ml, 70 mmol) se disolvieron en tolueno (300 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se añadió a esto terc-BuOH (50 ml) seguido de calentamiento a reflujo durante 20 horas más. El disolvente se evaporó al vacío, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno : acetato de etilo = 19:1) para dar [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]carbonato de terc-butilo (18,36 g, 64%) en forma de cristales.

Ejemplo 16

Producción de [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil] carbamato de terc-butilo

El [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]carbamato de terc-butilo (37,92 g, 66%) se produjo en forma de cristales a partir de ácido 4-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3-(4-fluorofenil) butílico (49,22 g, 116 mmol), trietilamina (17,5 ml, 125 mmol), DPPA (27 ml, 127 mmol), t-BuOH (50 ml) y tolueno (400 ml) de la misma forma que en el caso de la síntesis de [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]carbonato de terc-butilo. Pf. 70-71 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,32 (s, 9H), 3,10-3,19 (m, 2H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 2H), 4,62 y 4,64 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 6,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,97 (s, 1H).

Ejemplo 17

Producción de hidrocloreto de 3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropilamina

El [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]carbonato de terc-butilo (9,55 g, 20 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se añadieron a esto 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (100 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, el disolvente se evaporó al vacío. El producto oleoso residual resultante se cristalizó en éter de petróleo para dar hidrocloreto de 3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropilamina (8,24 g, 100%). Pf. 114-115 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,08 (dd, J = 7,6, 12,9 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 7,1, 12,9 Hz, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 6,1, 9,6 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 6,6, 9,6 Hz, 1H), 4,68 y 4,70 (ABc, J = 13,7 Hz, 2H), 7,26-7,38 (m, 5H), 7,93 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,18 (s a, 3H).

Ejemplo 18

Producción de hidrocloreuro de 3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propilamina

5 El hidrocloreuro de 3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propilamina (21,16 g, 98%) se produjo en forma de cristales a partir de [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]carbarnato de terc-butilo (24,77 g, 50 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (150 ml) y CH₂Cl₂ (150 ml) de la misma forma que en el caso de la síntesis del compuesto producido en el Ejemplo 17. Pf. 142-143 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,07 (dd, J = 8,0, 12,9 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 6,7, 12,9 Hz, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 6,3, 9,6 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 6,5, 9,6 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,13 (s a, 3H).

Ejemplo 19

10 Producción de [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]metilcarbarnato de terc-butilo

15 El compuesto producido en el Ejemplo 15 (9,54 g, 20 mmol) se disolvió en DMF (60 ml) y se añadió a esto hidruo sódico oleoso al 60% (1,20 g, 30 mmol) a 0 °C dividiéndolo en cuatro. Después de agitar la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente, se volvió a 0 °C y se añadió en ella gota a gota una solución de yoduro de metilo (1,9 ml, 30 mmol) en DMF (10 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas más, se añadió a agua seguido de la extracción con acetato de etilo. Después de lavar la fase orgánica con agua y con una solución salina saturada, el residuo obtenido por evaporación del disolvente de la misma al vacío se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 85:15) para dar [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenil-propil]metilcarbarnato de terc-butilo (8,08 g, 82 %) en forma de un producto oleoso. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,38 (s, 9H), 2,66-2,78 (m, 3H), 3,21-3,50 (m, 2H), 3,60-3,90 (m, 3H), 4,50-4,63 (m, 2H), 7,15-7,36 (m, 5H), 7,68 (s, 2H), 7,77 (s, 1H).

20

Ejemplo 20

Producción de [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]metil carbarnato de terc-butilo

25 De la misma forma que en el Ejemplo 19, se preparó [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]metilcarbarnato de terc-butilo (6,94 g, 85%) en forma de un producto oleoso a partir del compuesto producido en el Ejemplo 16 (7,93 g, 16 mmol), hidruo sódico oleoso al 60 % (0,96 g, 24 mmol), yoduro de metilo (1,5 ml, 24 mmol) y DMF (50 ml). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,38 (s, 9H), 2,69-2,80 (m, 3H), 3,22-3,80 (m, 5H), 4,51-4,62 (m, 2H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,12-7,25 (m, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,78 (s, 1H).

Ejemplo 21

Producción de hidrocloreuro de [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]metilamina

30 De la misma forma que en el Ejemplo 17, se preparó hidrocloreuro de [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]metilamina (6,84 g, 100%) en forma de cristales a partir del compuesto producido en el Ejemplo 19 (7,86 g, 16 mmol), 4mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (32 ml) y dioxano (32 ml). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,64 (s, 3H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,48-3,70 (m, 2H), 3,84 (dd, J = 6,2, 9,5 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 4,6, 9,5 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,21-7,40 (m, 5H), 7,77 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 9,55 (s a, 2H).

Ejemplo 22

Producción de hidrocloreuro de [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]metilamina

40 De la misma forma que en el Ejemplo 17, se produjo hidrocloreuro de [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]metilamina (6,06 g, 100%) en forma de cristales a partir del compuesto producido en el Ejemplo 20 (6,93 g, 13,6 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (20 ml) y dioxano (20 ml). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,16-3,27 (m, 1H), 3,31-3,40 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,89 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,58 (s a, 1H), 9,03 (s a, 1H).

Ejemplo 23

Producción de hidrocloreuro de 3-(4-fluorobenciloxi)-2-fenilpropilamina

45 De la misma forma que en el Ejemplo 17, se produjo el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,02-3,13 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,54-3,36 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 1H), a,45 y 4,46 (ABc, J = 14,5 Hz, 2H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,22-7,36 (m, 7H), 7,96 (s a, 3H).

Ejemplo 24

Producción de hidrocloreuro de 3-(3,5-dimetilbenciloxi)-2-fenilpropilamina

50 De la misma forma que en el Ejemplo 17, se produjo el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,23 (s, 6H), 3,04-3,14 (m, 1H), 3,19-3,29 (m, 2H), 3,53-3,66 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,26-7,41 (m, 5H), 7,84 (s a, 3H).

Ejemplo 25

Producción de hidrocloreto de 3-(3,4-diclorobenciloxi)-2-fenilpropilamina

De la misma forma que en el Ejemplo 17, se produjo el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,07 (dd, J = 7,7, 12,8 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 6,9, 12,8 Hz, 1H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 5,8, 9,6 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 7,0, 9,6 Hz, 1H), 4,48 y 4,50 (ABc, J = 12,7 Hz, 2H), 7,24-7,38 (m, 6H), 7,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,11 (s a, 3H).

Ejemplo 26

Producción de hidrocloreto de 3-(3,5-difluorobenciloxi)-2-fenilpropilamina

De la misma forma que en el Ejemplo 17, se produjo el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,08 (dd, J = 7,6, 12,7 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 6,9, 12,7 Hz, 1H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 5,8, 9,6 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 6,8, 9,6 Hz, 1H), 4,50 y 4,52 (ABc, J = 13,1 Hz, 2H), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,08-7,38 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 5H), 8,08 (s a, 3H).

Ejemplo 27

Producción de hidrocloreto de 3-(3-triflorometilbenciloxi)-2-fenilpropilamina

De la misma forma que en el Ejemplo 17, se produjo el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,08 (dd, J = 7,8, 12,8 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 6,8, 12,8 Hz, 1H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 5,9, 9,6 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 7,0, 9,6 Hz, 1H), 4,57 y 4,59 (ABc, J = 12,8 Hz, 2H), 7,26-7,38 (m, 5H), 7,55-7,66 (m, 4H), 8,11 (s a, 3H).

Ejemplo 28

Producción de hidrocloreto de 3-benciloxi-2-fenilpropilamina

De la misma forma que en el Ejemplo 17, se produjo el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,04-3,14 (m, 1H), 3,19-3,29 (m, 2H), 3,53-3,66 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,20-7,49 (m, 10H), 7,84 (s a, 3H).

Ejemplo 29

Producción de N-(3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida [Compuesto 1]

Ácido 4-metilpiperidina-4-carboxílico (0,41 g, 2,9 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,99 g, 2,9 mmol) y trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió a esto WSC - HCl (0,56 g, 2,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente, se añadió agua al residuo obtenido por evaporación del disolvente al vacío y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente del mismo se evaporó al vacío para dar el Compuesto 1 (1,12 g, 93%) en forma de un producto oleoso.

Ejemplo 30

Producción de hidrocloreto de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-1-metilpiperidina-4-carboxamida [Compuesto 2]

Se añadieron 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (1,0 ml; 4 mmol de cloruro de hidrógeno) a un producto oleoso que se produjo a partir ácido N-metilpiperidina-4-carboxílico (0,34 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (0,86 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29 y, después de ello, el disolvente y el exceso de cloruro de hidrógeno del mismo se evaporaron al vacío. El producto oleoso residual se solidificó con éter de petróleo para dar el Compuesto 2 (1,11 g, 100%) en forma de un sólido no cristalino higroscópico.

Ejemplo 31

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida [Compuesto 3]

De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo el Compuesto 3 (0,51 g, 40%) en forma de un sólido no cristalino higroscópico a partir de ácido 1-isopropilpiperidina-4-carboxílico (0,50 g, 2,9 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17, trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol), WSC - HCl (0,56 g, 2,9 mmol) y metileno (10 ml).

Ejemplo 32

Producción de hidrocloreto de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]piperidina-4-carboxamida [Compuesto 4]

Un producto oleoso residual producido a partir de ácido N-Boc piperidina-4-carboxílico (0,66 g, 2,9 mmol), hidrocloreto de 3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropilamina (0,99 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol), WSC - HCl (0,56 g, 2,9 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 30 se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ : MeOH = 19:1) para dar el Compuesto 71 (1,26 g, 89%) en forma de un producto oleoso. El Compuesto 71 (1,24 g, 2,1 mmol) se disolvió en dioxano (4,2 ml) y se añadieron a éste 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (4,2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante 20 horas, el disolvente se evaporó al vacío. Se añadió éter al residuo resultante para dar el Compuesto 4 (1,03 g, 93%).

Ejemplo 33

10 Producción de hidrocloreto de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]piperidina-4-carboxamida [Compuesto 5]

15 Ácido N-Boc-piperidina-4-carboxílico (0,55 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (0,86 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol), y CH₂Cl₂ (10 ml) se hicieron reaccionar de la misma forma que en el Ejemplo 30 para dar el residuo. El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ : MeOH = 19:1) para dar el Compuesto 72 en forma de un producto oleoso (1,14 g, 94%). El Compuesto 5 (1,00 g, 97%) se produjo en forma de un producto oleoso a partir del Compuesto 72 (1,14 g, 1,9 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,9 ml) y dioxano (2,9 ml) de la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 4.

Ejemplo 34

20 Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]isonicotinamida [Compuesto 6]

De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido isonicotínico (0,81 g, 6,6 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (2,48 g, 6 mmol), trietilamina (0,9 ml, 6,6 mmol), WSC - HCl (1,26 g, 6,6 mmol) CH₂Cl₂ (50 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CHCl₃ : MeOH = 19: 1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 6 (2,22 g, 77%).

25 **Ejemplo 35**

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]isonicotinamida [Compuesto 7]

30 De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido isonicotínico (0,30 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (0,86 g, 2 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,4 mmol), WSC - HCl (0,20 g, 2 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 7 (0,84 g, 84%).

Ejemplo 36

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]nicotinamida [Compuesto 8]

35 De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido nicotínico (0,74 g, 6,0 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (2,07 g, 5,0 mmol), trietilamina (0,84 ml, 6,0 mmol), WSC - HCl (1,15 g, 6,0 mmol) y CH₂Cl₂ (50 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CHCl₃ : MeOH = 19: 1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 8 (2,14 g, 89%).

Ejemplo 37

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]nicotinamida [Compuesto 9]

40 De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido nicotínico (0,81 g, 6,6 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (2,60 g, 6,0 mmol), trietilamina (0,9 ml, 6,6 mmol), WSC - HCl (1,26 g, 6,6 mmol) y (50 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CHCl₃ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 9 (2,61 g, 87%).

Ejemplo 38

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]piridina-2-carboxamida [Compuesto 10]

45 De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido piridina-2-carboxílico (1,35 g, 11 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (4,32 g, 10 mmol), trietilamina (1,5 ml, 11 mmol), WSC - HCl (2,11 g, 11 mmol) y CH₂Cl₂ (50 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CHCl₃ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 10 (2,14 g, 43%).

Ejemplo 39

50 Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-2-cloroisonicotinamida [Compuesto 11]

De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido 2-cloroisonicotínico (1,10 g, 5,0 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (2,07 g, 5,0 mmol), trietilamina (0,7 ml, 5,0 mmol), WSC - HCl (1,34 g, 7,0 mmol) y CH₂Cl₂ (15 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 10 (0,87 g, 24%).

5 **Ejemplo 40**

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-hidroxiisonicotinamida [Compuesto 12]

De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido 2-hidroxiisonicotínico (0,33 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (0,86 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 12 (0,37 g, 36%).

Ejemplo 41

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-6-metilnicotinamida [Compuesto 13]

De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido 2-metilnicotínico (0,33 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,83 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 13 (0,99 g, 83%).

Ejemplo 42

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-2-cloro-6-metilnicotinamida [Compuesto 14]

De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (0,41 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,83 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 14 (0,56 g, 53%).

Ejemplo 43

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-2,6-dicloronicotinamida [Compuesto 15]

De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido 2,6-dicloronicotínico (0,41 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,83 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 15 (0,63 g, 57%).

Ejemplo 44

30 Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida [Compuesto 16]

De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (0,50 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,83 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 16 (0,49 g, 43%).

35 **Ejemplo 45**

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-2,6-dimetoxinicotinamida [Compuesto 17]

De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido 2,6-dimetoxinicotínico (0,44 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,83 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 17 (0,40 g, 37%).

Ejemplo 46

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida [Compuesto 18]

45 De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido quinolina-4-carboxílico (0,50 g, 2,9 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (1,12 g, 2,7 mmol), trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol), WSC - HCl (0,56 g, 2,9 mmol) y CH₂Cl₂ (25 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CHCl₃ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 18 (0,55 g, 38%).

Ejemplo 47

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]quinolina-4-carboxamida [Compuesto 19]

5 De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido quinolina-4-carboxílico (0,50 g, 2,9 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (1,17 g, 2,7 mmol), trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol), WSC - HCl (0,56 g, 2,9 mmol) y CH₂Cl₂ (25 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CHCl₃ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 19 (0,55 g, 37%).

Ejemplo 48

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 20]

10 De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido 1-oxiisonicotínico (0,33 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,83 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (15 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 20 (0,97 g, 97%).

Ejemplo 49

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 21]

15 De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido 1-oxiisonicotínico (0,33 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (0,86 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ : MeOH = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 21 (0,74 g, 72%).

Ejemplo 50

20 Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-1-oxinicotinamida [Compuesto 22]

De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido 1-oxinicotínico (0,36 g, 2,6 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (1,00 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,36 ml, 2,6 mmol), WSC - HCl (0,50 g, 2,6 mmol) y CH₂Cl₂ (20 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CHCl₃ : MeOH = 19: 1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 22 (0,66 g, 55%).

Ejemplo 51

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-1-oxinicotinamida [Compuesto 23]

30 De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido 1-oxinicotínico (0,31 g, 2,2 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (0,86 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,30 ml, 2,2 mmol), WSC - HCl (0,42 g, 2,2 mmol) y CH₂Cl₂ (20 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CHCl₃ : MeOH = 19: 1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 23 (0,64 g, 62%).

Ejemplo 52

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-1-oxipiridina-2-carboxamida [Compuesto 24]

35 De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido 1-oxipiridina-2-carboxílico (0,38 g, 2,7 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (1,03 g, 2,5 mmol), trietilamina (0,38 ml, 2,7 mmol), WSC - HCl (0,52 g, 2,7 mmol) y CH₂Cl₂ (25 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CHCl₃ : acetona = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 24 (0,45 g, 36%).

Ejemplo 53

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-1-oxipiridina-2-carboxamida [Compuesto 25]

40 De la misma forma que en el Ejemplo 30, se produjo un residuo oleoso a partir de ácido 1-oxipiridina-2-carboxílico (0,38 g, 2,7 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (1,08 g, 2,5 mmol), trietilamina (0,38 ml, 2,7 mmol), WSC - HCl (0,52 g, 2,7 mmol) y CH₂Cl₂ (25 ml). El residuo se purificó en un cromatógrafo de columna de gel de sílice (CHCl₃ : acetona = 19:1) y cristalizó con éter de petróleo para dar el Compuesto 25 (0,21 g, 16%).

Ejemplo 54

45 Producción de yoduro de 4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]-1-metilpiridinio [Compuesto 26]

El Compuesto 6 (0,97 g, 2,0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml), y se añadió a ésto Mel (0,63 ml, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. El disolvente del mismo se evaporó al vacío. El residuo

oleoso resultante se cristalizó con éter y con éter de petróleo para dar el compuesto 26 (1,18 g, 94%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

Ejemplo 55

5 Producción de yoduro de 4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propilcarbamoil]-1-metilpiridinio [Compuesto 27]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 26, se produjo el Compuesto 27 (1,44 g, 97%) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 7 (1,17 g, 2,3 mmol), MeI (0,75 ml, 12,0 mmol) y CH₂Cl₂ (25 ml).

Ejemplo 56

10 Producción de yoduro de 3-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]-1-metilpiridinio [Compuesto 28]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 26, se produjo el Compuesto 28 (1,29 g, 94%) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 8 (1,06 g, 2,2 mmol), MeI (0,70 ml, 11,0 mmol) y CH₂Cl₂ (20 ml).

Ejemplo 57

15 Producción de yoduro de 3-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propilcarbamoil]-1-metilpiridinio [Compuesto 29]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 26, se produjo el Compuesto 28 (1,25 g, 97%) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 9 (1,00 g, 2,0 mmol), MeI (0,62 ml, 10,0 mmol) y CH₂Cl₂ (20 ml).

20 **Ejemplo 58**

Producción de cloruro de 1-bencil-4-[3-(3,4-bis(trifluorometil)-benciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]piridinio [Compuesto 30]

25 La misma reacción que para la producción del Compuesto 26 se llevó a cabo usando el Compuesto 7 (0,75 g, 1,6 mmol), cloruro de bencilo (1,42 ml, 12,0 mmol) y CH₂Cl₂ (25 ml) y, después de esto, el disolvente del mismo se evaporó al vacío. Se añadieron éter y éter de petróleo al producto oleoso residual y la decantación se llevó a cabo por tres veces para retirar un exceso de cloruro de bencilo. El producto oleoso residual se solidificó con éter de petróleo para dar el Compuesto 30 (0,76 g, 78%) en forma de un sólido amorfo higroscópico.

Ejemplo 59

Producción de cloruro de 1-bencil-4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propilcarbamoil] piridinio

30 [Compuesto 31]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 30, se produjo el Compuesto 31 (0,98 g, 87%) en forma de un sólido amorfo higroscópico a partir del Compuesto 8 (0,90 g, 1,8 mmol), cloruro de bencilo (2,10 ml, 18,0 mmol) y CH₂Cl₂ (25 ml).

Ejemplo 60

35 Producción de cloruro de 1-bencil-3-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]piridinio [Compuesto 32]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 30, se produjo el Compuesto 32 (1,19 g, 89%) en forma de un sólido amorfo higroscópico a partir del Compuesto 9 (1,06 g, 2,2 mmol), cloruro de bencilo (2,2 ml, 19,0 mmol) y CH₂Cl₂ (25 ml).

Ejemplo 61

40 Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-2-piridin-4-ilacetamida [Compuesto 33]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 30, se produjo el Compuesto 33 (3,90 g, 87%) en forma de cristales a partir de hidrocioruro del ácido piridin-4-ilacético (1,65 g, 9,5 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (3,72 g, 9,0 mmol), trietilamina (2,8 ml, 20 mmol), WSC - HCl (1,92 g, 10 mmol) y CH₂Cl₂ (50 ml).

Ejemplo 62

45 Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-piridin-4-ilacetamida [Compuesto 34]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 30, se produjo el Compuesto 34 (4,41 g, 86%) en forma de cristales a partir de hidrocioruro del ácido piridin-4-ilacético (2,08 g, 12 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (4,32 g, 10,0 mmol), trietilamina (3,4 ml, 24 mmol), WSC - HCl (2,30 g, 12 mmol) y CH₂Cl₂ (50 ml).

Ejemplo 63

- 5 Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-2-piridin-3-ilacetamida [Compuesto 35]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 30, se produjo el Compuesto 35 (4,82 g, 97%) en forma de cristales a partir de hidrocioruro del ácido piridin-3-ilacético (2,08 g, 12 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (4,14 g, 10,0 mmol), trietilamina (3,4 ml, 24 mmol), WSC - HCl (2,30 g, 12 mmol) y CH₂Cl₂ (50 ml).

Ejemplo 64

- 10 Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-piridin-3-ilacetamida [Compuesto 36]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 30, se produjo el Compuesto 36 (4,55 g, 88%) en forma de cristales a partir de hidrocioruro del ácido piridin-3-ilacético (2,08 g, 12 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (4,32 g, 10,0 mmol), trietilamina (3,4 ml, 24 mmol), WSC - HCl (2,30 g, 12 mmol) y CH₂Cl₂ (50 ml).

Ejemplo 65

- 15 Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-2-piridin-2-ilacetamida [Compuesto 37]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 30, se produjo el Compuesto 37 (4,68 g, 94%) en forma de cristales a partir de hidrocioruro del ácido piridin-2-ilacético (2,08 g, 12 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (4,14 g, 10,0 mmol), trietilamina (3,4 ml, 24 mmol), WSC - HCl (2,30 g, 12 mmol) y CH₂Cl₂ (50 ml).

Ejemplo 66

- 20 Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-piridin-2-ilacetamida [Compuesto 38]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 30, se produjo el Compuesto 38 (2,90 g, 85%) en forma de cristales a partir de hidrocioruro del ácido piridin-2-ilacético (1,22 g, 7,0 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (2,85 g, 6,6 mmol), trietilamina (2,0 ml, 14 mmol), WSC - HCl (1,34 g, 7,0 mmol) y CH₂Cl₂ (50 ml).

Ejemplo 67

- 25 Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-2-(1-oxipiridin-4-il) acetamida [Compuesto 39]

El Compuesto 33 (2,85 g, 5,7 mmol) se disolvió en cloroformo (50 ml), se añadió a éste ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA) (1,21 g, 7,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas. Después de evaporar el disolvente al vacío, se añadieron al producto oleoso residual una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5% y una solución salina saturada y la mezcla se extrajo con éter. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó al vacío y el producto oleoso residual resultante se cristalizó en éter de petróleo para dar el Compuesto 39 (2,70 g, 92 %).

- 30

Ejemplo 68

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-(1-oxipiridin-4-il)acetamida [Compuesto 40]

- 35 De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 39, se produjo el Compuesto 40 (1,10 g, 82%) en forma de cristales a partir del Compuesto 34 (1,34 g, 2,6 mmol), MCPBA (0,52 g, 3,0 mmol) y cloroformo (25 ml).

Ejemplo 69

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-2-(1-oxipiridin-3-il) acetamida [Compuesto 41]

- 40 De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 39, se produjo el Compuesto 41 (3,76 g, 100%) en forma de cristales a partir del Compuesto 35 (3,58 g, 7,2 mmol), MCPBA (1,72 g, 10 mmol) y cloroformo (50 ml).

Ejemplo 70

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-(1-oxipiridin-3-il) acetamida [Compuesto 42]

- 45 De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 39, se produjo el Compuesto 42 (2,94 g, 96%) en forma de cristales a partir del Compuesto 36 (3,00 g, 5,8 mmol), MCPBA (1,38 g, 8,0 mmol) y cloroformo (50 ml).

Ejemplo 71

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-2-(1-oxipiridin-2-il) acetamida [Compuesto 43]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 39, se produjo el Compuesto 43 (3,27 g, 94%) en forma de cristales a partir del Compuesto 37 (3,36 g, 6,8 mmol), MCPBA (1,64 g, 9,5 mmol) y cloroformo (50 ml).

5 **Ejemplo 72**

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-(1-oxipiridin-2-il) acetamida [Compuesto 44]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 39, se produjo el Compuesto 44 (1,53 g, 93%) en forma de cristales a partir del Compuesto 38 (1,59 g, 3,1 mmol), MCPBA (0,74 g, 4,3 mmol) y cloroformo (30 ml).

10 **Ejemplo 73**

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-3-piridin-4-ilacrilamida [Compuesto 45]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 30, se produjo el Compuesto 45 (6,68 g, 88%) en forma de cristales a partir de ácido 3-piridin-4-ilacrílico (2,54 g, 17 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (6,21 g, 15 mmol), trietilamina (2,4 ml, 17 mmol), WSC - HCl (3,26 g, 17 mmol) y CH₂Cl₂ (75 ml).

15 **Ejemplo 74**

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-3-piridin-3-ilacrilamida [Compuesto 46]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 30, se produjo el Compuesto 46 (7,29 g, 96%) en forma de cristales a partir de ácido 3-piridin-3-ilacrílico (2,54 g, 17 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (6,21 g, 15 mmol), trietilamina (2,4 ml, 17 mmol), WSC - HCl (3,26 g, 17 mmol) y CH₂Cl₂ (75 ml).

20 **Ejemplo 75**

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-3-piridin-3-ilacrilamida [Compuesto 47]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 30, se produjo el Compuesto 47 (7,66 g, 97%) en forma de cristales a partir de ácido 3-piridin-3-ilacrílico (2,54 g, 17 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (6,48 g, 15 mmol), trietilamina (2,4 ml, 17 mmol), WSC - HCl (3,26 g, 17 mmol) y CH₂Cl₂ (75 ml).

25 **Ejemplo 76**

Producción de N-[3-(3,4-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-3-piridin-4-ilpropionamida [Compuesto 48]

30 El Compuesto 45 (4,00 g, 7,8 mmol) se disolvió en etanol (100 ml), se añadió a éste un catalizador de Pd sobre carbono al 5% (0,5 g) y la mezcla se agitó durante 20 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de retirar el catalizador por filtración, el filtrado se evaporó al vacío y los cristales del mismo eliminados por separación se filtraron después de la adición de éter de petróleo para dar el Compuesto 48 (2,61 g, 66%).

Ejemplo 77

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-3-piridin-3-ilpropionamida [Compuesto 49]

35 De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 48, se produjo el Compuesto 49 (3,61 g, 90%) en forma de cristales a partir del Compuesto 46 (4,00 g, 7,8 mmol), catalizador de Pd sobre carbono al 5 % (0,5 g) y etanol (100 ml).

Ejemplo 78

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-3-piridin-3-ilpropionamida [Compuesto 50]

40 De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 48, se produjo el Compuesto 50 (3,58 g, 89%) en forma de cristales a partir del Compuesto 47 (4,00 g, 7,6 mmol), catalizador de Pd sobre carbono al 5% (0,5 g) y etanol (100 ml).

Ejemplo 79

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-3-(1-oxipiridin-4-il) propionamida [Compuesto 51]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 39, se produjo el Compuesto 51 (1,29 g, 79%) en forma de cristales a partir del Compuesto 48 (1,60 g, 3,1 mmol), MCPBA (0,74 g, 4,3 mmol) y cloroformo (30 ml).

Ejemplo 80

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-3-(1-oxipiridin-3-il) propionamida [Compuesto 52]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 39, se produjo el Compuesto 52 (2,25 g, 91%) en forma de cristales a partir del Compuesto 49 (2,41 g, 4,7 mmol), MCPBA (1,14 g, 6,6 mmol) y cloroformo (50 ml).

5 Ejemplo 81

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-3-(1-oxipiridin-4-il) acrilamida [Compuesto 53]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 39, se produjo el Compuesto 53 (1,63 g, 91%) en forma de cristales a partir del Compuesto 45 (1,75 g, 3,4 mmol), MCPBA (0,85 g, 4,9 mmol) y cloroformo (40 ml).

Ejemplo 82

10 Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-3-(1-oxipiridin-3-il) acrilamida [Compuesto 54]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 39, se produjo el Compuesto 54 (1,70 g, 95%) en forma de cristales a partir del Compuesto 46 (1,75 g, 3,4 mmol), MCPBA (0,85 g, 4,9 mmol) y cloroformo (40 ml).

Ejemplo 83

15 Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-3-(1-oxipiridin-3-il) acrilamida [Compuesto 55]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 39, se produjo el Compuesto 55 (1,81 g, 95%) en forma de cristales a partir del Compuesto 47 (1,85 g, 3,5 mmol), MCPBA (0,85 g, 4,9 mmol) y cloroformo (40 ml).

Ejemplo 84

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-4-hidroxibenzamida [Compuesto 56]

20 De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 30, se produjo un residuo a partir de ácido 4-hidroxibenzoico, (0,33 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,83 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml). El residuo oleoso se cristalizó en éter de petróleo para dar el Compuesto 56 (0,61 g, 61%).

Ejemplo 85

25 Producción de N-[3-(3,4-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-4-fluorobenzamida [Compuesto 57]

30 Una solución de cloruro de 4-fluorobenzoilo (1,2 ml, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió gota a gota en una solución del compuesto producido en el Ejemplo 17 (3,31 g, 8,0 mmol) y trietilamina (2,8 ml, 20 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) durante 30 minutos enfriando con hielo. Después de evaporar el disolvente del mismo al vacío, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El producto oleoso residual producido por evaporación del disolvente del mismo al vacío se cristalizó en éter de petróleo para dar el Compuesto 57 (3,76 g, 94%).

Ejemplo 86

Producción de N-[3-(3,5-Bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-4-dimetilaminobenzamida [Compuesto 58]

35 De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 30, se produjo un residuo a partir de ácido 4-dimetilaminobenzoico (0,43 g, 2,5 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (1,03 g, 2,5 mmol), trietilamina (0,36 ml, 2,6 mmol), WSC - HCl (0,50 g, 2,6 mmol) y CH₂Cl₂ (25 ml). El residuo oleoso se cristalizó en éter de petróleo para dar el Compuesto 58 (1,08 g, 82%).

Ejemplo 87

40 Producción de hidrocioruro de N-[3-(3,4-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-4-dietilaminobenzamida [Compuesto 59]

45 Un producto oleoso se produjo a partir de ácido 4-dietilaminobenzoico (0,50 g, 2,6 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (1,03 g, 2,5 mmol), trietilamina (0,36 ml, 2,6 mmol), WSC - HCl (0,50 g, 2,6 mmol) y CH₂Cl₂ (25 ml) de acuerdo con la misma forma que en el Ejemplo 30. Se añadieron a ésto 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (5 ml; 20 mmol de HCl), el disolvente y un exceso de cloruro de hidrógeno del mismo se evaporaron al vacío y el residuo resultante se cristalizó en éter de petróleo para dar el Compuesto 59 (0,96 g, 65%).

Ejemplo 88

Producción de ácido N-[2-(3,4-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]tereftálico [Compuesto 60]

5 El Compuesto 60 (0,89 g, 83 %) se produjo en forma de un producto oleoso a partir de tereftalato de monometilo (0,43 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,83 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol y CH₂Cl₂ (10 ml) de acuerdo con la misma forma que en el Ejemplo 30. Se añadieron el Compuesto 66 (0,81 g, 1,5 mmol) e hidróxido sódico (0,12 g, 3,0 mmol) a un disolvente mixto de etanol (8,0 ml) y agua (8,0 ml) seguido de agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de la evaporación de los disolventes del mismo al vacío, se añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico al residuo oleoso resultante y el producto oleoso eliminado por separación del mismo se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente de las mismas se evaporó al vacío. El producto oleoso residual resultante se cristalizó en éter de petróleo para dar el Compuesto 60 (0,71 g, 90%).

Ejemplo 89

Producción de hidrocloreuro de 4-amino-N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil] benzamida [Compuesto 61]

15 El Compuesto 67 (1,10 g, 923 %) se produjo en forma de un producto oleoso a partir de ácido 4-terc-butoxicarbonilaminobenzoico (0,57 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,83 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de acuerdo con la misma forma que en el Ejemplo 30. Después de esto, el Compuesto 67 (0,95 g, 1,6 mmol) se disolvió en dioxano (2,4 ml), se añadieron a esto 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,4 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales producidos después de la evaporación del disolvente del mismo al vacío se filtraron a partir de éter de petróleo para dar el Compuesto 61 (0,55 g, 65%).

Ejemplo 90

Producción de hidrocloreuro de 4-Amino-N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]benzamida [Compuesto 62]

25 El Compuesto 68 (1,20 g, 98 %) se produjo en forma de un producto oleoso a partir de ácido 4-terc-butoxicarbonilaminobenzoico (0,57 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (0,86 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de acuerdo con la misma forma que en el Ejemplo 30. De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 61, se produjo el Compuesto 62 (1,06 g, 96 %) a partir del Compuesto 68 (1,20 g, 2,0 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (3,0 ml) y dioxano (3,0 ml).

Ejemplo 91

Producción de hidrocloreuro de 4-Aminometil-N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]benzamida [Compuesto 63]

35 El Compuesto 69 (1,05 g, 86 %) se produjo en forma de un producto oleoso a partir de ácido 4-terc-butoxicarbonilaminometilbenzoico (0,60 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,83 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de acuerdo con la misma forma que en el Ejemplo 30. De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 61, el Compuesto 63 (0,55 g, 59%) se produjo a partir del Compuesto 69 (1,04 g, 1,7 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,6 ml) y dioxano (2,6 ml).

Ejemplo 92

40 Producción de hidrocloreuro de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-4-pirrolidin-1-ilmetilbenzamida [Compuesto 64]

45 El Compuesto 70 (2,25 g, 71 %) se produjo en forma de un producto oleoso a partir de ácido 4-clorometilbenzoico (1,23 g, 7,2 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (2,48 g, 6,0 mmol), trietilamina (0,83 ml, 6,0 mmol), WSC - HCl (1,38 g, 7,2 mmol) y CH₂Cl₂ (20 ml) de acuerdo con la misma forma que en el Ejemplo 30. El Compuesto 70 (1,06 g, 2,0 mmol), pirrolidina (0,25 ml, 3,0 mmol), carbonato potásico (0,55 g, 4,0 mmol) y yoduro potásico (0,1 g) se añadieron a DMF (15 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El producto oleoso residual producido por evaporación del disolvente del mismo al vacío se cristalizó en éter de petróleo para dar el Compuesto 64 (1,12 g, 93%).

Ejemplo 93

Producción de hidrocloreuro de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-4-piperidin-1-ilmetilbenzamida [Compuesto 65]

El Compuesto 65 (0,97 g, 79%) se produjo a partir del Compuesto 70 (1,06 g, 2,0 mmol), piperidina (0,25 ml, 3,0 mmol), carbonato potásico (0,55 g, 4,0 mmol), yoduro potásico (0,1 g) y DMF (15 ml) de acuerdo con la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 64.

Ejemplo 94

- 5 Producción de N-{2-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]etil}carbamato de terc-butilo [Compuesto 73]

El Compuesto 73 (1,32 g, 100%) se produjo a partir de N- Boc-β-Alanina (0,55 g, 2,9 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,99 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol), WSC - HCl (0,56 g, 2,9 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

- 10 **Ejemplo 95**

Producción de hidrocloreto de 3-amino-N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]propionamida [Compuesto 74]

- 15 El Compuesto 73 (1,32 g, 2,4 mmol) producido en el Ejemplo 95 se disolvió en dioxano (4 ml) y se añadieron a éste 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (4 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante 20 horas, el disolvente de la misma se evaporó al vacío. Se añadió éter al residuo resultante para cristalizar con lo que se produjo el Compuesto 74 (1,10 g, 95%).

Ejemplo 96

Producción de N-{2-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propilcarbamoil]etil}carbamato de terc-butilo [Compuesto 75]

- 20 El Compuesto 75 (1,06 g, 94%) se produjo a partir de N-Boc-β-Alanina (0,45 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 18 (0,86 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,4 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 97

- 25 Producción de hidrocloreto de 3-Amino-N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]propionamida [Compuesto 76]

De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 95, se produjo el Compuesto 76 (0,43 g, 57%) a partir del Compuesto 75 (0,85 g, 1,5 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,3 ml) y dioxano (2,3 ml).

Ejemplo 98

- 30 Producción de {4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]butil}carbamato de terc-butilo [Compuesto 77]

El Compuesto 77 (1,41 g, 100%) se produjo a partir de ácido N-Boc-5-aminopentanoico (0,63 g, 2,9 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,99 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol), WSC - HCl (0,56 g, 2,9 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 99

- 35 Producción de hidrocloreto de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-5-aminopentanoicamida [Compuesto 78]

De la misma forma que en el en el caso de la síntesis del Compuesto 95, se produjo el Compuesto 78 (1,15 g, 93%) a partir del Compuesto 77 (1,38 g, 2,4 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/ dioxano (4,8 ml) y dioxano (4,8 ml).

Ejemplo 100

- 40 Producción de {4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]piperidina-1-il}acetato de terc-butilo [Compuesto 79]

- 45 Una mezcla del Compuesto 4 producido en el Ejemplo 32 (1,26 g, 2,4 mmol), bromoacetato de terc-butilo (0,38 ml, 2,6 mmol), carbonato potásico (1,00 g, 7,2 mmol) y DMF (10 ml) se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente de las mismas se evaporó al vacío para dar el Compuesto 79 (1,34 g, 93%).

Ejemplo 101

Producción de hidrocloreto del ácido {4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]piperidin-1-il} acético [Compuesto 80]

- 5 De la misma forma que en el caso de la síntesis del Compuesto 95, se produjo el Compuesto 80 (1,18 g, 92%) a partir del Compuesto 79 (1,33 g, 2,2 mmol) y 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (4,4 ml).

Ejemplo 102

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]malonamato de etilo [Compuesto 81]

- 10 El Compuesto 81 (1,99 g, 90%) se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 17 (1,86 g, 4,5 mmol), malonato de etilo (0,71 g, 5,4 mmol), trietilamina (0,66 ml, 4,5 mmol), WSC - HCl (1,03 g, 5,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 103

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]malonamato [Compuesto 82]

- 15 Una mezcla del Compuesto 81 (0,59 g, 1,2 mmol), hidróxido sódico (0,10 g, 2,4 mmol) y agua (6 ml) se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente de la misma al vacío, se añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico y el producto oleoso eliminado por separación del mismo se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente del mismo se evaporó al vacío. El producto oleoso residual resultante se cristalizó en éter de petróleo para dar el Compuesto 82 (0,50 g, 90%).

Ejemplo 104

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]pirazina-2-carboxamida [Compuesto 83]

- 20 El Compuesto 83 (1,06 g, 45%) se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 17 (2,00 g, 4,8 mmol), ácido pirazinacarboxílico (0,60 g, 4,8 mmol), trietilamina (0,68 ml, 4,8 mmol), WSC - HCl (0,92 g, 4,8 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 105

Producción de [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]carbamato de fenilo [Compuesto 84]

- 25 El Compuesto 84 (1,42 g, 95%) se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 17 (1,24 g, 3 mmol), cloruro de feniloxycarbonilo (0,42 g, 3,3 mmol), trietilamina (0,92 ml, 6,6 mmol) y CH₂Cl₂ (15 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 106

- 30 Producción de 4-{3-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]ureido}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo [Compuesto 85]

El Compuesto 84 producido en el Ejemplo 77 (0,85 g, 1,7 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,34 g, 1,7 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) se disolvieron en alcohol isopropílico y se calentó a reflujo durante 20 horas. Después de evaporar el disolvente del mismo al vacío, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (tolueno : acetona = 4:1) para dar el Compuesto 85 (0,74 g, 72%).

- 35 **Ejemplo 107**

Producción de hidrocloreto de 1-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-3-piperidin-4-ilurea [Compuesto 86]

El Compuesto 86 (0,43 g, 66%) se produjo a partir del Compuesto 85 (0,72 g, 1,2 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (1,8 ml) y dioxano (1,8 ml), de la misma forma que en el Ejemplo 96.

Ejemplo 108

- 40 Producción de {4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo [Compuesto 87]

El Compuesto 87 (1,05 g, 87 %) se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,83 g, 2,0 mmol), ácido 4-terc-butiloxycarbonilaminociclohexanocarboxílico (0,58 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (15 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 109

Producción de hidrocloreto de [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]amida del ácido 4-Aminociclohexanocarboxílico [Compuesto 88]

- 5 El Compuesto 88 (0,90 g, 98%) se produjo a partir del Compuesto 87 (1,02 g, 1,7 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,6 ml) y dioxano (2,6 ml), de la misma forma que en el Ejemplo 95.

Ejemplo 110

Producción de 1-([3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]metil)piperidina-4-carboxilato de etilo [Compuesto 89]

- 10 El Compuesto 89 (0,91 g, 79%) se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,83 g, 2,0 mmol), 1-carboximetilpiperidina-4-carboxilato (0,60 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (15 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 111

Producción de ácido 1-([3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]metil)piperidina-4-carboxílico [Compuesto 90]

- 15 El Compuesto 90 (0,47 g, 54%) se produjo a partir del Compuesto 89 (0,92 g, 1,6 mmol), hidróxido sódico (0,13 g, 3,2 mmol), etanol (6 ml) y agua (6 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 104.

Ejemplo 112

Producción de dihidrocloreto de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-2-[1,4']bipiperidinil-1'-ilacetamida [Compuesto 91]

- 20 El Compuesto 91 (1,45 g, 92%) se produjo en forma de un sólido amorfo higroscópico a partir de dihidrocloreto del ácido [1,4'] bipiperidin-1'-ilacético (0,87 g, 2,9 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 17 (0,99 g, 2,4 mmol), trietilamina (1,1 ml, 8,2 mmol), WSC - HCl (0,56 g, 2,9 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (1,0 ml, 4 mmol de cloruro de hidrógeno) y CH₂Cl₂ (15 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 30.

Ejemplo 113

- 25 Producción de hidrocloreto de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-N-metilpiperidina-4-carboxamida [Compuesto 93]

- 30 De la misma forma que en el Ejemplo 29, se produjo 4-([3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo [Compuesto 92] a partir de ácido N-terc-butiloxycarbonilisonipecotínico (0,66 g, 2,9 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 21 (1,03 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol), WSC - HCl (0,56 g, 2,9 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml). El Compuesto 93 (0,61 g, 67%) se produjo a partir del Compuesto 92 (1,02 g, 1,7 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (3,4 ml) y dioxano (3,4 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 95.

Ejemplo 114

- 35 Producción de hidrocloreto de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-N-metilpiperidina-4-carboxamida [Compuesto 95]

- 40 De la misma forma que en el Ejemplo 29, se produjo 4-([3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo [Compuesto 94] a partir del compuesto producido en el Ejemplo 22 (0,89 g, 2,0 mmol), ácido N-terc-butiloxycarbonilisonipecotínico (0,55 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,4 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml). El Compuesto 95 (0,94 g, 99%) se produjo a partir del Compuesto 94 (1,06 g, 1,7 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (3,4 ml) y dioxano (3,4 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 95.

Ejemplo 115

Producción de hidrocloreto de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-N-metil-1-metilpiperidina-4-carboxamida [Compuesto 96]

- 45 El Compuesto 96 (0,58 g, 44%) se produjo en forma de un sólido amorfo higroscópico a partir de ácido N-metilpiperidina-4-carboxílico (0,41 g, 2,9 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 21 (1,03 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol), WSC - HCl (0,56 g, 2,9 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (1,0 ml, 4 mmol de cloruro de hidrógeno) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 30.

Ejemplo 116

Producción de hidrocloreto de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-N-metilpiperidina-4-carboxamida [Compuesto 97]

- 5 El Compuesto 97 (1,10 g, 96%) se produjo en forma de un sólido amorfo higroscópico a partir de ácido N-metilpiperidina-4-carboxílico (0,34 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 22 (0,89 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,4 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (1,0 ml, 4 mmol de cloruro de hidrógeno) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 30.

Ejemplo 117

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-N-metilisonicotinamida [Compuesto 98]

- 10 El Compuesto 98 (0,87 g, 85%) se produjo a partir de ácido isonicotínico (0,30 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 22 (0,89 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,4 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 118

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-N-metil-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 99]

- 15 El Compuesto 99 (0,66 g, 64%) se produjo a partir de ácido 1-oxiisonicotínico (0,33 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 21 (0,86 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,4 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 119

Producción de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-2-hidroxi-N-metilisonicotinamida [Compuesto 100]

- 20 El Compuesto 100 (0,34 g, 32%) se produjo a partir de ácido 2-hidroxiisonicotínico (0,33 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 22 (0,89 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,4 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 120

- 25 Producción de hidrocloreto de N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]-N-metil-3-aminopropionamida [Compuesto 102]

- 30 N-(2-{ [3-(3,5-Bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil] metilcarbamoil}etil)carbamato de terc-butilo (1,06 g, 1,9 mmol) [Compuesto 101] se produjo a partir de ácido 3-N-terc-butiloxicarbonilaminopropiónico (0,55 g, 2,9 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 21 (1,03 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol), WSC - HCl (0,56 g, 2,9 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29. De la misma forma que en el Ejemplo 95, el Compuesto 102 (0,95 g, 99%) se produjo a partir del Compuesto 101 (1,06 g, 1,9 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (3,8 ml) y dioxano (3,8 ml).

Ejemplo 121

- 35 Producción de hidrocloreto de 3-Amino-N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil)propil]-N-metilpropionamida [Compuesto 104]

- 40 El éster terc-butílico del ácido N-(2-{[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil) propil]metilcarbamoil}etil)carbámico (1,08 g, 93%) [Compuesto 103] se produjo a partir de ácido 3-N-terc-butiloxicarbonilaminopropiónico (0,45 g, 2,4 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 22 (0,89 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,4 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29. De la misma forma que en el Ejemplo 95, el Compuesto 104 (0,94 g, 99%) se produjo a partir del Compuesto 103 (1,08 g, 1,9 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,9 ml) y dioxano (2,9 ml).

Ejemplo 122

Producción de hidrocloreto de [3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]metilamida del ácido 5-Aminopentanoico [Compuesto 106]

- 45 (4-{ [3-(3,5-Bis(trifluorometil)benciloxi)-2-fenilpropil]metilcarbamoil}butil) carbamato de terc-butilo (1,34 g, 95%) [Compuesto 105] se produjo a partir de ácido 5-N-terc-butiloxicarbonilaminopentanoico (0,63 g, 2,9 mmol), el compuesto producido en el Ejemplo 21 (1,03 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol), WSC - HCl (0,56 g, 2,9 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29. De la misma forma que en el Ejemplo 95, el Compuesto 106 (1,06 g, 99%) se produjo a partir del Compuesto 105 (1,34 g, 1,9 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (5,0 ml) y dioxano (5,0 ml).
- 50

Ejemplo 123

Producción de hidrocloreto de [2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloximetil)-3,3-difenilpropil]metilamida del ácido 1-Metilpiperidina-4-carboxílico [Compuesto 107]

- 5 El Compuesto 107 (1,30 g, 100%) se produjo en forma de un sólido amorfo higroscópico a partir de hidrocloreto de [2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloximetil)-3,3-difenilpropil]metilamina (1,04 g, 2,0 mmol), ácido N-metilisonipecotínico (0,34 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,4 mmol), WSC - HCl (0,46 g, 2,4 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (1,0 ml, 4 mmol de cloruro de hidrógeno) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 30.

Ejemplo 124

- 10 Producción de hidrocloreto de [3-(3,5-dimetilbenciloxi)-2-fenilpropil]amida del ácido Piperidina-4-carboxílico [Compuesto 109]

- 15 4-[3-(3,5-Dimetilbenciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil] piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,44 g, 100%) [Compuesto 108] se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 24 (0,92 g, 3,0 mmol), ácido N-terc-butiloxycarbonilisonipecotínico (0,83 g, 3,6 mmol), trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol), WSC - HCl (0,69 g, 3,6 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29. De la misma forma que en el Ejemplo 95, el Compuesto 109 (1,14 g, 91%) se produjo a partir del Compuesto 108 (1,44 g, 3,0 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (4,5 ml) y dioxano (4,5 ml).

Ejemplo 125

Producción de [3-(3,5-dimetilbenciloxi)-2-fenilpropil]amida del ácido 1-Metilpiperidina-4-carboxílico [Compuesto 110]

- 20 El Compuesto 110 (1,02 g, 86%) se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 24 (0,92 g, 3,0 mmol), ácido N-metilisonipecotínico (0,52 g, 3,6 mmol), trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol), WSC - HCl (0,69 g, 3,6 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 126

Producción de hidrocloreto de 3-Amino-N-[3-(3,5-dimetilbenciloxi)-2-fenilpropil]propionamida [Compuesto 112]

- 25 {2-[3-(3,5-Dimetilbenciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil] etil}carbamoato de terc-butilo (1,17 g, 89%) [Compuesto 111] se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 24 (0,92 g, 3,0 mmol), ácido 3-N-terc-butiloxycarbonilpropiónico (0,68 g, 3,6 mmol), trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol), WSC - HCl (0,69 g, 3,6 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29. De la misma forma que en el Ejemplo 95, el Compuesto 112 (0,94 g, 100%) se produjo a partir del Compuesto 111 (1,10 g, 2,5 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (4,5 ml) y dioxano (4,5 ml).

Ejemplo 127

Producción de hidrocloreto de [3-(4-fluorobenciloxi)-2-fenilpropil]amida del ácido Piperidina-4-carboxílico [Compuesto 114]

- 35 4-[3-(4-fluorobenciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,21 g, 86%) [Compuesto 113] se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 23 (0,89 g, 3,0 mmol), ácido N-terc-butiloxycarbonilisonipecotínico (0,83 g, 3,6 mmol), trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol), WSC - HCl (0,69 g, 3,6 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29. De la misma forma que en el Ejemplo 95, el Compuesto 114 (0,92 g, 87%) se produjo a partir del Compuesto 111 (1,10 g, 2,5 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (4,5 ml) y dioxano (4,5 ml).

Ejemplo 128

- 40 Producción de hidrocloreto de [3-(4-fluorobenciloxi)-2-fenilpropil]amida del ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico [Compuesto 115]

- 45 El Compuesto 115 (0,82 g, 65%) se produjo en forma de un sólido amorfo higroscópico a partir del compuesto producido en el Ejemplo 23 (0,89 g, 3,0 mmol), ácido N-metilisonipecotínico (0,52 g, 3,6 mmol), trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol), WSC - HCl (0,69 g, 3,6 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (1,0 ml, cloruro de hidrógeno 4 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 30.

Ejemplo 129

Producción de N-[3-(4-Fluorobenciloxi)-2-fenilpropil]isonicotinamida [Compuesto 116]

- 50 El Compuesto 116 (0,96 g, 88%) se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 23 (0,89 g, 3,0 mmol), ácido isonicotínico (0,44 g, 3,6 mmol), trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol), WSC - HCl (0,69 g, 3,6 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 130

Producción de N-[3-(4-Fluorobenciloxi)-2-fenilpropil]-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 117]

5 El Compuesto 117 (1,06 g, 93%) se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 23 (0,89 g, 3,0 mmol), ácido 1-oxiisonicotínico (0,50 g, 3,6 mmol), trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol), WSC - HCl (0,69 g, 3,6 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 131

Producción de hidrocloreto de 3-Amino-N-[3-(4-fluorobenciloxi)-2-fenilpropil] propionamida [Compuesto 119]

10 {2-[3-(4-fluorobenciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil]etil}carbamato de terc-butilo (1,33 g, 100%) [Compuesto 118] se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 23 (0,89 g, 3,0 mmol), ácido 3-N-terc-butiloxycarbonilpropiónico (0,68 g, 3,6 mmol), trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol), WSC - HCl (0,69 g, 3,6 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29. De la misma forma que en el Ejemplo 95, se produjo el Compuesto 119 (1,10 g, 100 %) a partir del Compuesto 118 (1,29 g, 3,0 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (4,5 ml) y dioxano (4,5 ml).

Ejemplo 132

15 Producción de N-[3-(3,4-Diclorobenciloxi)-2-fenilpropil]-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 120]

El Compuesto 120 (0,52 g, 48%) se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 25 (0,87 g, 2,5 mmol), ácido 1-oxilisonicotínico (0,42 g, 3,0 mmol), trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol), WSC - HCl (0,57 g, 3,0 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 133

20 Producción de hidrocloreto de 4-Amino-N-[3-(3,4-diclorobenciloxi)-2-fenilpropil] benzamida [Compuesto 122]

25 {4-[3-(3,4-diclorobenciloxi)-2-fenilpropilcarbamoil] fenil}carbamato de terc-butilo (1,31 g, 99%) [Compuesto 121] se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 25 (0,87 g, 2,5 mmol), ácido terc-butiloxycarbonilaminobenzoico (0,71 g, 3,0 mmol), trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol), WSC - HCl (0,57 g, 3,0 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29. De la misma forma que en el Ejemplo 95, se produjo el Compuesto 122 (1,16 g, 100%) a partir del Compuesto 121 (1,32 g, 3,0 mmol), 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (4,0 ml) y dioxano (4,0 ml).

Ejemplo 134

Producción de N-[3-(3,5-Difluorobenciloxi)-2-fenilpropil]-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 123]

30 El Compuesto 123 (0,46 g, 46%) se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 26 (0,78 g, 2,5 mmol), ácido 1-oxiisonicotínico (0,36 g, 2,6 mmol), trietilamina (0,36 ml, 2,6 mmol), WSC - HCl (0,50 g, 2,6 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 135

Producción de 1-Oxi-N-[2-fenil-3-(3-trifluorometilbenciloxi)propil]isonicotinamida [Compuesto 124]

35 El Compuesto 124 (0,49 g, 46%) se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 27 (0,86 g, 2,5 mmol), ácido 1-oxiisonicotínico (0,36 g, 2,6 mmol), trietilamina (0,36 ml, 2,6 mmol), WSC - HCl (0,50 g, 2,6 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Ejemplo 136

Producción de N-(3-benciloxi-2-fenilpropil)-1-oxiisonicotinamida [Compuesto 125]

40 El Compuesto 125 (0,65 g, 72%) se produjo a partir del compuesto producido en el Ejemplo 28 (0,69 g, 2,5 mmol), ácido 1-oxiisonicotínico (0,36 g, 2,6 mmol), trietilamina (0,36 ml, 2,6 mmol), WSC - HCl (0,50 g, 2,6 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 29.

Los datos espectrales de RMN ¹H de los compuestos de la presente invención producidos en los Ejemplos anteriores se muestran en las Tablas 1 a 15. A menos que se mencione de otro modo en los datos, la medida del espectro se llevó a cabo usando como un disolvente un DMSO deuterado (DMSO-d₆).

ES 2 396 557 T3

Tabla 1

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 1	1,46-1,49 (m, 4H), 1,80-1,82 (m, 2H), 1,93-1,96 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,11-3,14 (m, 1H), 3,26-3,28 (m, 1H), 3,38-3,41 (m, 1H), 3,66-3,68 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,22-7,30 (m, 5H), 7,72 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,98 (s, 1H).
Compuesto 2	1,70-1,84 (m, 4H), 2,23-2,25 (m, 1H), 2,65-2,69 (m, 3H), 2,81-2,87 (m, 2H), 3,14-3,18 (m, 2H), 3,32-3,45 (m, 3H), 3,66-3,69 (m, 2H), 4,61-4,67 (m, 2H), 7,08-7,11 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,99 (s, 2H), 10,08 (s a, 1H).
Compuesto 3	1,20-1,27 (m, 6H), 1,30-1,90 (m, 4H), 2,07-2,10 (m, 1H), 2,81-3,18 (m, 4H), 3,32-3,46 (m, 3H), 3,69-3,72 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 5H), 7,88-7,99 (m, 4H), 10,05 (s a, 1H).
Compuesto 4	1,63-1,70 (m, 4H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,78-2,81 (m, 2H), 3,14-3,21 (m, 3H), 3,32-3,34 (m, 1H), 3,41-3,44 (m, 1H), 3,66-3,71 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 7,22-7,31 (m, 5H), 7,88 (s, 2H), 7,94 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,75 (s a, 1H).
Compuesto 5	1,59-1,69 (m, 4H), 2,29-2,34 (m, 1H), 2,77-2,81 (m, 2H), 3,14-3,20 (m, 3H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,62-3,69 (m, 2H), 4,59-4,65 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,94 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,51-8,55 (m, 1H), 8,90-8,92 (m, 1H).
Compuesto 6	3,29-3,37 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 7,0, 9,5 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 5,9, 9,5 Hz, 1H), 4,64 y 4,68 (ABc, J = 14,3 Hz, 2H), 7,21-7,33 (m, 5H), 7,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,67 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,78 (t, J = 5,6 Hz, 1H).
Compuesto 7	3,33-3,35 (m, 1H), 3,52-3,56 (m, 1H), 3,62-3,65 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 7,1, 9,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 5,7, 9,5 Hz, 1H), 4,65 y 4,67 (ABc, J = 13,7 Hz, 2H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,67 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H).
Compuesto 8	3,10-3,37 (m, 1H), 3,33-3,58 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 7,0, 9,5 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 5,8, 9,5 Hz, 1H), 4,65 y 4,68 (ABc, J = 14,3 Hz, 2H), 7,21-7,34 (m, 5H), 7,46 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,07 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,65-8,70 (m, 2H), 8,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

Tabla 2

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 9	3,30-3,36 (m, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 7,1, 9,5 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 5,7, 9,5 Hz, 1H), 4,63 y 4,66 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 5,7, 8,8 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 4,3, 8,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (dt, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,63-8,69 (m, 2H), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H).
Compuesto 10	3,36-3,42 (m, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 2H), 3,75 (dd, J = 6,0, 9,6 Hz, 1H), 4,63 y 4,65 (ABc, J = 13,8 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 5,7, 8,8 Hz, 2H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,91-8,00 (m, 3H), 8,52 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,73 (t, J = 6,0 Hz, 1H).
Compuesto 11	3,29-3,32 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 3,74-3,78 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,23-7,30 (m, 5H), 7,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,87 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

ES 2 396 557 T3

(continuación)

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 12	3,29-3,32 (m, 1H), 3,45-3,48 (m, 1H), 3,55-3,58 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 2H), 4,65 y 4,6 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 6,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,09-7,13 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,58 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,76 (s a, 1H).
Compuesto 13	2,30 (s, 3H), 2,29-2,31 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,74-3,78 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,19-7,32 (m, 6H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,40-8,44 (m, 2H).
Compuesto 14	2,45 (s, 3H), 3,26-3,29 (m, 1H), 3,48-3,51 (m, 1H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,74-3,81 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,22-7,32 (m, 6H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,54 (t, J = 5,7 Hz, 1H).
Compuesto 15	3,26-3,33 (m, 1H), 3,50-3,53 (m, 1H), 3,62-3,66 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,24-7,32 (m, 5H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,66 (t, J = 5,8 Hz, 1H).
Compound16	3,26-3,28 (m, 1H), 3,51-3,53 (m, 1H), 3,65-3,68 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H), 7,90 (s, 2H), 7,99-8,03 (m, 2H), 8,69-8,71 (m, 1H).
Compuesto 17	3,27-3,29 (m, 1H), 3,51-3,54 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H), 7,87-7,90 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

Tabla 3

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 18	3,35-3,43 (m, 1H), 3,67-3,86 (m, 4H), 4,69 y 4,71 (ABc, J = 13,9 Hz, 2H), 7,27-7,40 (m, 6H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 4,3 Hz, 1H).
Compuesto 19	3,35-3,41 (m, 1H), 3,64-3,83 (m, 4H), 4,69 y 4,71 (ABc, J = 13,9 Hz, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,34 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,74 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 4,3 Hz, 1H).
Compuesto 20	3,30-3,33 (m, 1H), 3,51-3,54 (m, 1H), 3,63-3,66 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 7,0, 9,5 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 5,9, 9,5 Hz, 1H), 4,65 y 4,66 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 7,22-7,31 (m, 5H), 7,73 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H).
Compuesto 21	3,30-3,36 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 7,0, 9,5 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 5,7, 9,5 Hz, 1H), 4,64 y 4,68 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 5,6, 8,6 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H).
Compuesto 22	3,29-3,34 (m, 1H), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 6,8, 9,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 5,9, 9,5 Hz, 1H), 4,65 y 4,67 (ABc, J = 13,7 Hz, 2H), 7,22-7,33 (m, 5H), 7,47 (dd, J = 6,5, 7,8 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,32 (dt, J = 6,5, 1,2 Hz, 1H), 8,45 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 8,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H).
Compuesto 23	3,30-3,37 (m, 1H), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 6,8, 9,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 5,9, 9,5 Hz, 1H), 4,65 y 4,67 (ABc, J = 13,7 Hz, 2H), 7,21-7,33 (m, 5H), 7,48 (dd, J = 6,5, 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,32 (dt, J = 6,5, 1,2 Hz, 1H), 8,45 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 8,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H).

ES 2 396 557 T3

(continuación)

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 24	3,27-3,34 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,73-3,86 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,22-7,36 (m, 5H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,92 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 2,8, 7,3 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 1,5, 7,3 Hz, 1H), 11,26 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

Tabla 4

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 25	3,28-3,36 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 1H), 3,70-3,85 (m, 3H), 4,65 y 4,67 (ABc, J = 13,8 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 5,7, 8,8 Hz, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,18-8,20 (m, 1H), 8,33-8,35 (m, 1H), 11,23 (t, J = 5,5 Hz, 1H).
Compuesto 26	3,20-3,40 (m, 1), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 6,1 9,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 3H), 4,67 and 4,72 (ABc, J = 14,5 Hz, 2H), 7,21-7,30 (m, 5H), 7,90 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,30 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 9,13 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 9,62 (t, J = 5,6 Hz, 1H).
Compuesto 27	3,34-3,40 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 2H), 3,81 (dd, J = 6,0, 9,5 Hz, 1H), 4,38 (s, 3H), 4,67 y 4,69 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 5,7, 8,7 Hz, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 9,11 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 9,22 (t, J = 5,3 Hz, 1H).
Compuesto 28	3,30-3,38 (m, 1H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 6,0, 9,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 3H), 4,67 y 4,69 (ABc, J = 13,9 Hz, 2H), 7,22-7,36 (m, 5H), 7,88 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 6,2, 8,0 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 9,10 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H).
Compuesto 29	3,30-3,38 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 3,70-3,87 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 5,9, 9,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 3H), 4,66 y 4,70 (ABc, J = 13,5 Hz), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 6,2, 8,0 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,09-9,12 (m, 2H), 9,31 (s, 1H).
Compuesto 30	3,30-3,41 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,68-3,83 (m, 3H), 4,67 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 5,93 (s, 2H), 7,21-7,33 (m, 5H), 7,42-7,47 (m, 3H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 9,40 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 9,63 (t, J = 5,5 Hz, 1H).
Compuesto 31	3,40-3,45 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,75 (dd, J = 7,0, 9,6 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 5,7, 9,6 Hz, 1H), 4,68 (ABc, J = 14,3 Hz, 2H), 5,96 (s, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 3H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 9,44 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 9,75 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

Tabla 5

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 32	3,30-3,43 (m, 1H), 3,62-3,72 (m, 2H), 3,75-3,86 (m, 2H), 4,69 (ABc, J = 13,9 Hz, 2H), 5,93 (s, 2H), 7,21-7,34 (m, 5H), 7,43-7,47 (m, 3H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 6,3, 8,0 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,33 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 9,66 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H).
Compuesto 33	3,12-3,18 (m, 1H), 3,36-3,39 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,44-3,52 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 7,2, 9,7 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 6,1, 9,7 Hz, 1H), 4,61 y 4,64 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,22-7,32 (m, 5H), 7,87 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,15 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

ES 2 396 557 T3

(continuación)

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 34	3,12-3,18 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,42-3,488 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 7,1, 9,5 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 5,8, 9,5 Hz, 1H), 4,61 y 4,64 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 5,7, 8,6 Hz, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,13 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,8 Hz, 2H).
Compuesto 35	3,10-3,17 (m, 1H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,66 (dd, J = 7,1, 9,6 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 6,0, 9,6 Hz, 1H), 4,60 y 4,63 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,20-7,31 (m, 6H), 7,51 (dt, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 1,5, 4,7 Hz, 1H).
Compuesto 36	3,12-3,18 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,42-3,49 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 7,1, 9,4 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 5,8, 9,4, 1H), 4,60 y 4,64 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,15 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,41 (d, J = 4,7 Hz, 1H).
Compuesto 37	3,11-3,18 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,68 (dd, J = 7,1, 9,5 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 5,8, 9,5 Hz, 1H), 4,62 y 4,64 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,17-7,31 (m, 7H), 7,66 (dt, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,10 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

Tabla 6

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 38	3,12-3,19 (m, 1H), 3,29-3,36 (m, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,65 (dd, J = 7,2, 9,5 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 5,6, 9,5 Hz, 1H), 4,61 y 4,64 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,18-7,30 (m, 4H), 7,67 (dt, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,13 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 1,8, 4,9 Hz, 1H).
Compuesto 39	3,10-3,17 (m, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 7,2, 9,5 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 6,1, 9,5 Hz, 1H), 4,61 y 4,64 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,21-7,31 (m, 4H), 7,87 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,13 (t, J = 5,6 Hz, 1H).
Compuesto 40	3,10-3,17 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,42-3,49 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 7,1, 9,5 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 5,8, 9,5 Hz, 1H), 4,61 y 4,64 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,06-7,16 (m, 4H), 7,25 (dd, J = 5,6, 8,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,08-8,12 (m, 2H), 8,42 (dd, = 1,0, 4,9 Hz, 1H).
Compuesto 41	3,11-3,17 (m, 1H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,45-3,52 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 2H), 4,62 y 4,64 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 6H), 7,87 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 8,17 (t, J = 5,6 Hz, 1H).
Compuesto 42	3,11-3,17 (m, 1H), 3,29-3,37 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 7,2, 9,5 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 5,9, 9,5 Hz, 1H), 4,61 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,04-7,11 (m, 3H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,84 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,06-8,10 (m, 2H), 8,15 (t, J = 5,7 Hz, 1H).
Compuesto 43	3,11-3,18 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,72 (dd, J = 7,1, 9,5 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 5,8, 9,5 Hz, 1H), 4,62 y 4,65 (ABc, J = 13,2 Hz, 2H), 7,10-7,38 (m, 8H), 7,88 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,27 (t, J = 5,7 Hz, 1H).
Compuesto 44	3,12-3,19 (m, 1H), 3,29-3,36 (m, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,68 (dd, J = 7,2, 9,5 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 5,7, 9,5 Hz, 1H), 4,63 y 4,65 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,04-7,10 (m, 2H), 7,25-7,40 (m, 5H), 7,85 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 5,7 Hz, 1H).

Tabla 7

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 45	3,19-3,25 (m, 1H), 3,46-3,50 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 6,9, 9,6 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 6,0, 9,6 Hz, 1H), 4,65 y 4,68 (ABc, J = 14,0 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,22-7,34 (m, 5H), 7,36 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,25 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 1,4, 4,6 Hz, 2H).
Compuesto 46	3,21-3,28 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 2H), 4,67 and 4,69 (ABc, J = 14 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,22-7,36 (m, 5H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,94-8,00 (m, 2H), 8,23 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H).
Compuesto 47	3,12-3,28 (m, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 7,0, 9,5 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 5,8, 9,5 Hz, 1H), 4,66 y 4,68 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 5,7, 8,6 Hz, 2H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,93-7,98 (m, 2H), 8,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 1,4, 4,6 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2 Hz, 1H).
Compuesto 48	2,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 2H), 4,60 y 4,63 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,20-7,32 (m, 5H), 7,87 (s, 2H), 7,89 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,4 Hz, 2H).
Compuesto 49	2,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 2H), 4,59 y 4,62 (ABc, J = 13,3 Hz, 2H), 7,18-7,21 (m, 6H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,36-8,41 (m, 2H).
Compuesto 50	2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,04-3,10 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 7,2, 9,4 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 5,6, 9,4 Hz, 1H), 4,59 y 4,63 (ABc, J = 13,3 Hz, 2H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,86 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,36-8,42 (m, 2H).
Compuesto 51	2,34 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,24-3,32 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,62 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,59 y 4,63 (ABc, J = 13,3 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,19-7,31 (m, 5H), 7,86 (s, 2H), 7,87 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,9 Hz, 2H).

Tabla 8

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 59	1,05 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,42-3,56 (m, 5H), 3,60-3,69 (m, 1H), 4,75 (dd, J = 7,2, 9,5 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 5,6, 9,5 Hz, 1H), 4,64 y 4,67 (ABc, J = 13,6 Hz, 2H), 5,00-5,60 (s a, 2H), 7,20-7,34 (m, 5H), 7,66-7,96 (s a, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,30-8,70 (s a, 1H), 12,50-13,50 (s a, 1H).
Compuesto 60	3,28-3,40 (m, 1H), 3,49-3,59 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,72-3,84 (m, 2H), 4,66 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,65 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 13,17 (s a, 1H).
Compuesto 61	3,27-3,34 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,55-3,64 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 2H), 4,64 y 4,66 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 6,76-6,89 (m, 2H), 7,17-7,32 (m, 5H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H).
Compuesto 62	3,30-3,35 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 7,3, 9,5 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 5,5, 9,5 Hz, 1H), 4,64 y 4,66 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 6,80-7,00 (m, 2H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,65-7,80 (m, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H).

ES 2 396 557 T3

(continuación)

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 63	3,31-3,40 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 2H), 4,01-4,09 (m, 2H), 4,65 y 4,67 (ABc, J = 13,6 Hz, 2H), 7,18-7,30 (m, 5H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,56 (t, J = 5,3 Hz, 1H).
Compuesto 64	1,80-2,06 (m, 4H), 2,96-3,09 (m, 2H), 3,30-3,41 (m, 3H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 2H), 4,36 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,66 (ABc, J = 13,3 Hz, 2H), 7,18-7,30 (m, 5H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,60 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 11,12 (s a, 1H).
Compuesto 65	1,29-1,40 (m, 1H), 1,62-1,86 (m, 5H), 2,76-2,88 (m, 2H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,31-3,40 (m, 1H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 4,27 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,65 y 4,66 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 7,19-7,31 (m, 5H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,61 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 10,77 (s a, 1H).

Tabla 9

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 66	3,31-3,39 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 7,19-7,33 (m, 5H), 7,81-7,89 (m, 4H), 7,92-8,00 (m, 3H), 8,69 (t, J = 5,4 Hz, 1H).
Compuesto 67	1,48 (s, 9H), 3,26-3,35 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 4,64 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 7,19-7,32 (m, 5H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,31 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H).
Compuesto 68	1,48 (s, 9H), 3,26-3,35 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 1H), 3,66-3,78 (m, 2H), 4,64 y 4,66 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 7,03-7,13 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,31 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H).
Compuesto 69	1,39 (s, 9H), 3,25-3,38 (m, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 4,14 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,65 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 7,18-7,22 (m, 7H), 7,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,42 (t, J = 5,7 Hz, 1H).
Compuesto 70	3,27-3,36 (m, 1H), 3,44-3,56 (m, 1H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 4,65 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 4,78 (s, 2H), 7,19-7,31 (m, 5H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,4 Hz, 1H).
Compuesto 71	(CDCl ₃) 1,44 (s, 9H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,60-1,68 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,58-2,72 (m, 2H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 3H), 3,96-4,11 (m, 2H), 4,60 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 5,56 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17-7,38 (m, 5H), 7,70 (s, 2H), 7,79 (s, 1H).
Compuesto 72	(CDCl ₃) 1,44 (s, 9H), 1,44-1,54 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 2H), 3,17-3,21 (m, 1H), 3,46-3,56 (m, 1H), 3,70-3,76 (m, 3H), 3,95-4,15 (m, 2H), 4,60 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 5,62 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,80 (s, 1H).

Tabla 10

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 73	1,36 (s, 9H), 2,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,00-3,16 (m, 3H), 3,23-3,31 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,63-3,73 (m, 2H), 4,63 y 4,64 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 6,65 (s a, 1H), 7,18-7,31 (m, 5H), 7,86 (s, 3H), 7,98 (s, 1H).
Compuesto 74	2,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,91-2,94 (m, 2H), 3,13-3,16 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 2H), 4,64 y 4,66 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,22-7,32 (m, 5H), 7,82 (s a, 3H), 7,86 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,15 (t, J = 5,5 Hz, 1H).
Compuesto 75	(CDCl ₃) 1,42 (s, 9H), 2,25-2,33 (m, 2H), 3,13-3,33 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,47-3,56 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 5,03 (s a, 1H), 5,71 (s a, 1H), 7,00-7,07 (m, 2H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,79 (s, 1H).
Compuesto 76	2,42-2,45 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,14-3,18 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,43-3,47 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 7,3, 9,6 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 5,6, 9,6 Hz, 1H), 4,64 y 4,66 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,09-7,13 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,98 (s a, 4H), 8,21 (t, J = 5,7 Hz, 1H).
Compuesto 77	1,22-1,30 (m, 2H), 1,31-1,44 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,23-3,34 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 3,66-3,75 (m, 2H), 4,63 y 4,64 (ABc, J = 14,0 Hz, 2H), 6,72 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H), 7,77 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,98 (s, 1H).
Compuesto 78	1,45-1,53 (m, 4H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,62-2,80 (m, 2H), 3,11-3,15 (m, 1H), 3,29-3,33 (m, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,66-3,77 (m, 2H), 4,61-4,68 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 5H), 7,87 (s, 2H), 7,88-7,95 (m, 4H), 7,98 (s, 1H).
Compuesto 79	(CDCl ₃) 1,45 (s, 9H), 1,60-1,74 (m, 4H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,46-3,55 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 3H), 4,59 y 4,60 (ABc, J = 14,0 Hz, 2H), 5,58 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,19-7,38 (m, 5H), 7,70 (s, 2H), 7,78 (s, 1H).
Compuesto 80	1,78-1,84 (m, 4H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,95-3,17 (m, 3H), 3,30-3,46 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 4,64 y 4,65 (ABc, J = 13,4 Hz, 2H), 7,21-7,31 (m, 5H), 7,88 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,07 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 10,10 (s a, 1H).

Tabla 11

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 81	(CDCl ₃) 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,17-3,22 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 3H), 4,10 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,61 y 4,62 (ABc, J = 13,0 Hz, 2H), 7,16-7,36 (m, 5H), 7,72 (s, 2H), 7,78 (s, 1H).
Compuesto 82	3,09 (s, 2H), 3,11-3,14 (m, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,46-3,50 (m, 1H), 3,69-3,74 (m, 2H), 4,64,63 y 4,64 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 7,21-7,31 (m, 5H), 7,87 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,08 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 12,46 (s a, 1H).
Compuesto 83	3,32-3,44 (m, 1H), 3,56-3,67 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 7,26-7,32 (m, 5H), 7,88 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,63 (dd, J = 1,4, 2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,86 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 1,4 Hz, 1H).
Compuesto 84	(CDCl ₃) 3,21-3,31 (m, 1H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 5,15 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,01-7,40 (m, 10H), 7,71 (s, 2H), 7,78 (s, 1H).

ES 2 396 557 T3

(continuación)

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 85	(CDCl ₃) 1,10-1,21 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,71-2,85 (m, 2H), 3,13-3,20 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 1H), 3,60-3,78 (m, 4H), 4,05-4,12 (m, 1H), 4,28-4,33 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 7,12-7,38 (m, 7H), 7,69 (s, 2H), 7,78 (s, 1H).
Compuesto 86	1,48-1,53 (m, 2H), 1,82-1,86 (m, 2H), 2,90-2,94 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 1H), 3,15-3,26 (m, 3H), 3,43-3,47 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 3H), 4,64 y 4,66 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 5,77 (s a, 1H), 6,26 (s a, 1H), 7,22-7,32 (m, 5H), 7,88 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,88 (s a, 2H).
Compuesto 87	(CDCl ₃) 1,44 (s, 9H), 1,45-1,66 (m, 8H), 1,97-2,06 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 3H), 4,56-4,68 (m, 3H), 5,58 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,19-7,40 (m, 5H), 7,70 (s, 2H), 7,79 (s, 1H).
Compuesto 88	1,41-1,44 (m, 2H), 1,60-1,74 (m, 6H), 2,17-2,21 (m, 1H), 3,05-3,17 (m, 2H), 3,67-3,73 (m, 2H), 4,64 y 4,65 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 7,21-7,31 (m, 5H), 7,83 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,97-7,99 (m, 4H).
Compuesto 89	(CDCl ₃) 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36-1,56 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 2H), 2,14-2,20 (m, 1H), 2,44-2,60 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 3,18-3,28 (m, 2H), 3,47-3,60 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,13 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 7,14-7,37 (m, 6H), 7,70 (s, 2H), 7,78 (s, 1H).

Tabla 12

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 90	1,40-1,44 (m, 2H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,07-2,09 (m, 2H), 2,43-2,50 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 3,23-3,25 (m, 1H), 3,33-3,35 (m, 3H), 3,66-3,69 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,21-7,31 (m, 5H), 7,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 12,05 (s a, 1H).
Compuesto 91	1,41-1,44 (m, 1H), 1,65-2,26 (m, 8H), 2,71-2,74 (m, 1H), 2,88-3,77 (m, 16H), 4,65-4,68 (m, 2H), 7,24-7,72 (m, 5H), 7,88 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,65 (s a, 1H), 10,15 (s a, 1H), 11,02 (s a, 1H).
Compuesto 92	1,10-1,58 (m, 13H), 2,05-2,48 (m, 1H), 2,58-2,92 (m, 5H), 3,12-3,54 (m, 2H), 3,60-3,94 (m, 4H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,60-4,71 (m, 2H), 7,15-7,37 (m, 6H), 7,87-8,07 (m, 3H).
Compuesto 93	1,52-1,69 (m, 4H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,78-2,91 (m, 6H), 3,15-3,22 (m, 2H), 3,52-3,79 (m, 4H), 4,64-4,71 (m, 2H), 7,22-7,37 (m, 5H), 7,88-7,90 (m, 2H), 7,99-8,01 (m, 1H), 8,46-8,65 (m, 1H), 8,85-9,10 (m, 1H).
Compuesto 94	(CDCl ₃) 1,45 (s, 9H), 1,46-1,70 (m, 4H), 2,44-2,53 (m, 1H), 2,58-2,75 (m, 2H), 2,84 y 2,86 (s x 2, 3H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,46-3,58 (m, 1H), 3,62-3,90 (m, 3H), 4,00-4,24 (m, 2H), 4,57 y 4,64 (s x 2, 2H), 6,96-7,08 (m, 2H), 7,14-7,28 (m, 2H), 7,65-7,82 (m, 3H).
Compuesto 95	1,50-1,65 (m, 4H), 2,55-2,86 (m, 6H), 3,13-3,20 (m, 2H), 3,56-3,75 (m, 5H), 4,61-4,70 (m, 2H), 7,07-7,16 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,57-8,63 (m, 1H), 9,03-9,20 (m, 1H).
Compuesto 96	1,35-1,49 (m, 5H), 1,81-1,84 (m, 1H), 2,02-2,35 (m, 4H), 2,56-2,82 (m, 5H), 3,23-3,42 (m, 2H), 3,59-3,79 (m, 3H), 4,63-4,70 (m, 2H), 7,20-7,32 (m, 5H), 7,89-8,02 (m, 3H).
Compuesto 97	1,53-1,82 (m, 4H), 2,55-2,90 (m, 6H), 3,32-3,38 (m, 3H), 3,57-3,75 (m, 7H), 4,62-4,71 (m, 2H), 7,08-7,17 (m, 2H), 7,29-7,43 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 10,38 (s a, 1H).

ES 2 396 557 T3

(continuación)

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 98	2,68 y 2,92 (s x 2, 3H), 3,52-3,59 (m, 3H), 3,76-3,79 (m, 2H), 4,56-4,69 (m, 2H), 7,01-7,17 (m, 5H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,77 y 7,89 (s x 2, 2H), 7,98 y 8,00 (s x 2, 1H), 8,50-8,60 (m, 2H).

Tabla 13

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 99	2,76-2,93 (m, 3H), 3,31-3,36 (m, 1H), 3,39-3,87 (m, 4H), 4,62-4,69 (m, 2H), 7,00-7,44 (m, 7H), 7,85-7,99 (m, 2H), 8,08-8,46 (m, 3H).
Compuesto 100	2,71 y 2,87 (s x 2, 3H), 3,49-3,77 (m, 5H), 4,61-4,69 (m, 2H), 5,74-5,91 (m, 2H), 7,08-7,31 (m, 3H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,81 y 7,88 (s x 2, 2H), 7,98 y 7,99 (s x 2, 1H), 11,67 (s a, 1H).
Compuesto 101	(CDCl ₃) 1,41 y 1,43 (s x 2, 9H), 2,35-2,50 (m, 2H), 2,78 y 2,84, (s x 2, 3H), 3,15-3,90 (m, 7H), 4,53-4,64 (m, 2H), 5,18 (s a, 1H), 7,17-7,48 (m, 5H), 7,62-7,80 (m, 3H).
Compuesto 101	2,51-2,93 (m, 8H), 3,44-3,81 (m, 4H), 4,54-4,71 (m, 2H), 7,24-7,46 (m, 5H), 7,87-7,99 (m, 5H), 8,32-8,46 (m, 1H).
Compuesto 102	(CDCl ₃) 1,41 y 1,43 (s x 2, 9H), 2,35-2,50 (m, 2H), 2,78 y 2,84, s x 2, 3H), 3,15-3,90 (m, 7H), 4,53-4,64 (m, 2H), 5,18 (s a, 1H), 6,95-7,06 (m, 2H), 7,13-7,28 (m, 2H), 7,62-7,80 (m, 3H).
Compuesto 104	2,51-2,61 (m, 2H), 2,72-2,91 (m, 5H), 3,49-3,57 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 3H), 4,64-4,70 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,89-7,99 (m, 6H).
Compuesto 105	1,20-1,42 (m, 13H), 1,92-2,22 (m, 2H), 2,69 y 2,78 (s x 2, 3H), 2,80-2,91 (m, 2H), 3,17-3,56 (m, 3H), 3,65-3,80 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 1H), 4,59-4,70 (m, 2H), 6,62-6,76 (m, 1H), 7,17-7,48 (m, 5H), 7,86-8,04 (m, 3H).
Compuesto 106	1,40-1,51 (m, 4H), 2,00-2,23 (m, 2H), 2,66-2,87 (m, 5H), 3,32-3,49 (m, 2H), 3,67-3,77 (m, 3H), 4,64-4,70 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,87-8,01 (m, 6H).
Compuesto 107	1,64-1,91 (m, 4H), 2,69-3,01 (m, 11H), 3,16-3,57 (m, 5H), 3,88-3,98 (m, 1H), 4,26-4,66 (m, 2H), 7,08-7,20 (m, 4H), 7,26-7,35 (m, 4H), 4,46-4,52 (m, 2H), 7,90-8,02 (m, 3H), 9,74 (s a, 1H).
Compuesto 108	(CDCl ₃) 1,40-1,50 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,56-1,64 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,52-2,70 (m, 2H), 3,07-3,16 (m, 1H), 3,55-3,75 (m, 4H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,44 y 4,45 (ABc, J = 14,0 Hz, 2H), 6,03 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,20-7,34 (m, 5H).

Tabla 14

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 109	1,62-1,70 (m, 4H), 2,22 (s, 6H), 2,29-2,32 (m, 1H), 2,76-2,79 (m, 2H), 3,09-3,17 (m, 3H), 3,28-3,40 (m, 2H), 3,56-3,59 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,20-7,31 (m, 5H), 7,92 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,73 (s a, 1H), 9,11 (s a, 1H).
Compuesto 110	1,46-1,48 (m, 4H), 1,77-1,94 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,69-2,71 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 1H), 3,25-3,39 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 2H), 4,32-4,37 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,21-7,30 (m, 5H).

ES 2 396 557 T3

(continuación)

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 111	1,36 (s, 9H), 2,11-2,20 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 3,00-3,11 (m, 3H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,54-3,63 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,65 (s a, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,18-7,31 (m, 5H), 7,82 (t, J = 5,4 Hz, 1H).
Compuesto 112	2,22 (s, 6H), 2,42 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,08-3,12 (m, 1H), 3,30-3,34 (m, 1H), 3,43-3,47 (m, 1H), 3,56-3,61 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,21-7,32 (m, 5H), 7,91 (s a, 3H), 8,13 (t, J = 5,5 Hz, 1H).
Compuesto 113	(CDCl ₃) 1,40-1,52 (m, 11H), 1,55-1,64 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,54-2,70 (m, 2H), 3,07-3,14 (m, 1H), 3,52-3,70 (m, 4H), 3,93-4,12 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,85 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 6,98-7,07 (m, 2H), 7,14-7,33 (m, 7H).
Compuesto 114	1,55-1,73 (m, 4H), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,27-2,83 (m, 2H), 3,05-3,25 (m, 3H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,10-7,30 (m, 9H), 7,89 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,68 (s a, 2H).
Compuesto 115	1,63-1,90 (m, 4H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,72-2,90 (m, 2H), 3,00-3,20 (m, 1H), 3,23-3,48 (m, 3H), 3,57-3,63 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,12-7,31 (m, 9H), 7,95 (m, 1H), 10,15 (s a, 1H).
Compuesto 116	3,25-3,35 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,05-7,35 (m, 9H), 7,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H).
Compuesto 117	3,24-3,30 (m, 1H), 3,46-3,56 (m, 1H), 3,58-3,74 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,10-7,31 (m, 9H), 7,71 (d, J = 7 Hz, 2H), 8,27 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,67 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

Tabla 15

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 118	1,36 (s, 9H), 2,11-2,18 (m, 2H), 2,99-3,11 (m, 3H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,66 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,08-7,31 (m, 9H), 7,83 (t, J = 4,5 Hz, 1H).
Compuesto 119	2,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,08-3,11 (m, 1H), 3,28-3,35 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,12-7,32 (m, 9H), 7,93 (s a, 3H), 8,15 (t, J = 5,5 Hz, 1H).
Compuesto 120	3,29-3,22 (m, 1H), 3,53-3,57 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 3H), 4,47 (s, 2H), 7,21-7,34 (m, 6H), 7,43 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,73 (t, J = 5,4 Hz, 1H).
Compuesto 121	1,48 (s, 9H), 3,22-3,32 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,17-7,33 (m, 6H), 7,43 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,28 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H).
Compuesto 122	3,24-3,31 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 3,54-3,60 (m, 1H), 3,63-3,73 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,90 (s a, 2H), 7,18-7,35 (m, 6H), 7,43 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 8,24 (s a, 1H).
Compuesto 123	3,25-3,33 (m, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,62-3,76 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,20-7,34 (m, 5), 7,73 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,69 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

(continuación)

Compuesto N°	Espectro RMN ¹ H
Compuesto 124	3,26-3,34 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1H), 3,61-3,77 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,20-7,34 (m, 5H), 7,51-7,57 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,69 (t, J = 5,5 Hz, 1H).
Compuesto 125	3,30-3,33 (m, 1H), 3,51-3,54 (m, 1H), 3,63-3,66 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 7,0, 9,5 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 5,9, 9,5 Hz, 1H), 4,65 y 4,66 (ABc, J = 13,5 Hz, 2H), 7,20-7,49 (m, 10H), 7,73 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,27 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H).

Ejemplo 138

Resolución óptica del Compuesto 21

- 5 Una cantidad apropiada del Compuesto 21 se extendió sobre una columna quiral fabricada por Daicel (Chiralpack AS) y se eluyó con un disolvente mixto de 2-propanol y n-hexano a 1:1. Como resultado, se produjeron el (+)-Compuesto 21 y el (-)-Compuesto 21.

Rotación específica del (+)-compuesto 21 $[\alpha]_D^{20} = +26,1^\circ$ cl, CHCl₃)Rotación específica del (-)-compuesto 21 $[\alpha]_D^{20} = -27,5^\circ$ cl, CHCl₃)10 **Ejemplo 139**

Ensayo de unión al receptor NK1 humano

- Un líquido sobrenadante se retiró de un matraz de incubación de células hNK1-CHO en un estado confluyente, a éste se añadió tripsina (0,25%)-EDTA (1 mmol/l) (Gibco) y las células se exfoliaron y se recuperaron. Después de lavarlas con un tampón A (pH 7,5; 50 mmol/l de hidrocloreuro de Tris 50 mmol/l, 150 mmol/l de NaCl y BSA al 0,02%) una vez (a 1000 ppm durante 5 minutos), el número de células se ajustó y se volvió a poner en circulación en un tampón de ensayo {un tampón A al que se añadieron 40 µg/ml de bacitracina (Sigma), 4 µg/ml de leupeptina (Sigma), 4 µg/ml de quimostatina (Sigma) y 4 µg/ml de fosforamidón (Sigma)}. Las células hNK1-CHO (100 µl) se colocaron en un tubo (TPX-12, Maruemu) en el que se cargaron 300 µl del tampón de ensayo con el fin de conseguir 10⁵ células por tubo, 50 µl de una solución caliente (³H-Sar⁹-SP, concentración final: 0,3 mmol/l) y se añadieron 50 µl de una sustancia a ensayar (un sistema de 500 µl), se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de la finalización de la reacción, se filtró a través de un filtro GF/B (25 mm de diámetro, de Whatman) que se sumergió previamente en polietilenimina p-70 al 0,1% (Wako Pure Chemical), se lavó con el tampón A (tres veces cada uno con 4 ml), se colocó en un vial y se secó a 60 °C durante una noche. Después de secar, se añadieron a éste 10 ml de un centelleador (AL-1, base de tolueno, de Dojindo) y se midió el dpm mediante un contador de centelleo líquido (durante 5 minutos/vial).

Con respecto a una unión no específica, se definió como el dpm cuando se añadieron 10 µmol/l de la sustancia P en lugar de la sustancia a ensayar. El experimento se llevó a cabo por duplicado y se repitieron al menos tres experimentos. El valor de CI₅₀ se calculó usando un procedimiento probit (biblioteca estadística II, Yukms).

- 30 Se muestra un ejemplo del resultado en la Tabla 16. El compuesto de la presente invención mostró una acción antagonista muy fuerte e un ensayo de unión al receptor NK1 humano.

Tabla1 16

Compuesto N°	Cl ₅₀ (nmol/l)
Compuesto 4	29,3
Compuesto 20	5,8
Compuesto 21	2,9
(+)-Compuesto 21	9,0
(-)-Compuesto 21	1,5
Compuesto 22	6,4
Compuesto 23	5,4
Compuesto 26	5,9
Compuesto 39	7,3
Compuesto 40	7,3
Compuesto 41	9,2
Compuesto 42	4,0
Compuesto 51	9,4
Compuesto 54	8,5
Compuesto 64	56,4
Compuesto 74	33,6
Compuesto 76	21,0
Compuesto 78	19,0
Compuesto 80	14,7
Compuesto 86	6,0
Compuesto 88	8,6
Compuesto 90	44,0
Compuesto 91	43,5
Compuesto 93	42,2
Compuesto 95	15,4
Compuesto 96	28,5
Compuesto 97	20,3
Compuesto 98	27,0
Compuesto 99	23,8
Compuesto 100	11,9
Compuesto 102	35,5
Compuesto 104	6,5
Compuesto 106	30,3

Ejemplo 140

Ensayo farmacocinético en sangre mediante una administración única a cobayas

- 5 Se adquirieron cobayas macho de raza Hartley (SPF, Nippon SLC) y se sometieron a una reproducción preliminar durante una semana y los que crecieron de forma normal se mantuvieron en ayunas durante la noche y se usaron

para el ensayo. El compuesto de la presente invención se suspendió en 1 g/dl de solución de metil celulosa y se administraron por vía oral 100 mg/kg en una dosis de administración de 5 ml/kg. Después de 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas a partir de la administración oral, se recogieron aproximadamente 0,4 ml de sangre de la vena en la parte media de la parte de delantera de la pierna usando un capilar heparinizado. El plasma preparado mediante su centrifugación (a 12000 rpm ó 10 minutos) se almacenó a -80 °C hasta la medida. La medida de la concentración en sangre se llevó a cabo mediante un procedimiento de HPLC de detección de UV.

Se muestra un ejemplo del resultado en la Tabla 17. Cuando se ensayó la propiedad farmacocinética en sangre después de una administración única en cobayas por vía oral, el compuesto de la presente invención mostró una buena transferencia a la sangre y una vida media larga en la sangre mediante lo cual se consiguió una farmacocinética favorable.

Tabla 17

Compuesto N°	Parámetro farmacocinético			
	T _{máx} (h)	C _{máx} (μ g/ml)	AUC 0-24 h (μg/ml/ml)	t _{1/2} (h)
Compuesto 4	8	2	28,2	N.C.
Compuesto 20	2	10,9	87,3	3,4
Compuesto 21	4	26,9	314,9	3,2
Compuesto 22	2	18,3	199,7	2,6
Compuesto 23	4	17,5	235,7	3,5
Compuesto 39	8	25,7	378,8	3,2
Compuesto 40	4	22,8	278,7	4,0
Compuesto 42	4	16,9	214,7	3,0
Compuesto 51	1	13,8	102,6	3,4
Compuesto 64	4	1,7	19,7	8,0

Ejemplo 141

Ensayo para transferencia en el centro cerebral de cobayas

Se adquirieron cobayas macho de raza Hartley (cuatro semanas de edad, SPF, Nippon SLC), se sometieron a una reproducción preliminar durante un periodo no inferior a una semana, se mantuvieron en ayunas durante una noche y se usaron para el ensayo en el que un grupo comprendía ocho cobayas. Como sustancia a ensayar, el Compuesto 21 1 que es el compuesto de la presente invención se suspendió en metil celulosa al 1% (CM) para conseguir 20 mg/ml. Como sustancia de comparación, se disolvió LY-303870 [(R)-1-[N-(2-metoxibencil)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)-2-[N-(2-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)acetil)amino]propano] en una solución acuosa al 1% de MC para conseguir 20 mg/ml.

Se llevó a cabo un ensayo de acuerdo con un procedimiento de Iyengar, y col. De este modo, se administró por vía oral una solución acuosa de MC al 1 % y la solución que se ha preparado anteriormente de la sustancia de ensayo con una dosis de administración de 5 ml/kg, después los animales se sacrificaron con gas dióxido de carbono después de 4 horas desde la administración de la solución de la sustancia de ensayo y después de 1 hora desde la administración de la solución acuosa de MC al 1 % y la solución de la sustancia comparativa, se extirpó el cerebro y se recogió el cuerpo estriado. Después de medir su peso húmedo, se añadieron a ésto 50 mmol/l de Tris-HCl (pH 7,5) para conseguir 40 mg/ml seguido de homogeneización durante 10 segundos. Después de ello, el homogeneizado se incubó a 37 °C durante 15 minutos para retirar del mismo la sustancia P inherente y se almacenó a temperatura ambiente como un homogeneizado de cuerpo estriado de cobaya.

5 A continuación, 450 µl de un tampón de unión (50 mmol/l de Tris-HCl (pH 7,5), 3 mmol/l de MnCl₂, 0,2 mg/ml de BSA, 40 µg/ml de bacitracina, 2 µg/ml de quimostatina, 2,5 µg/ml de tiorfano y 4 µg/ml de leupeptina), 50 µl de sustancia P [³H] de 40 nmol/l y 50 µl de homogeneizado de cuerpo estriado se añadieron a un tubo TPX-12 y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Además, para medir la unión no específica, se añadieron a esto 400 µl de un tampón de unión, 50 µl de sustancia P [³H] de 40 nmol/l, 50 µl de una sustancia P sin etiquetar de 40 µmol/l y 500 µl del homogeneizado del cuerpo estriado y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la incubación, la reacción se detuvo por filtración a través de un filtro GF/B (Whatman) sumergido en polietilenimina al 0,5% durante un período no inferior a 2 horas y el filtro se lavó dos veces con 50 mmol/l de Tris-HCl frío (pH 7,5). El filtrado se puso en un vial y se secó a 56 °C durante una noche y se añadieron a esto 10 ml de un centelleador seguido de la medida usando un contador de centelleo líquido. Todos los ensayos se llevaron a cabo por duplicado.

10 Se muestra un ejemplo del resultado en la Figura 1. Para cada uno del grupo de control (un grupo administrado con una solución acuosa de MS al 1%) y el grupo al que se administró una sustancia de ensayo, el valor después de la deducción de cada unión no específica (dpm) se definió como una unión específica (dpm). Se llevó a cabo un ensayo para la diferencia entre los valores medios de los dos grupos mediante un ensayo t (SAS Pre-clinical Package, Ver. 5.0) y el caso en el que $p < 0,05$ se consideró significativo.

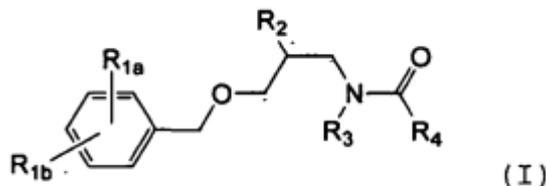
15 Se investigó una acción supresora de la sustancia P [³H] hacia la unión del receptor NK1 por administración oral a cobayas del compuesto de la presente invención usando el homogeneizado de cuerpo estriado. El resultado fue, como se muestra en la Figura 1, que el grupo al que se administró el compuesto de la presente invención ($228,2 \pm 15,5$ dpm) mostró un valor de unión específica muy bajo (dpm) en comparación con el grupo de control ($1083,4 \pm 95,5$ dpm). Incluso cuando se compara con un grupo al que se administró una sustancia comparativa LY 303870 que se dice que es un antagonista NK1 selectivo y que muestra una transferencia excelente al centro, se consiguió un valor de dpm mucho más bajo. Cuando se calculó una tasa de ocupación (%) del receptor NK1 en el cerebro a partir de la unión específica del grupo al que se añadió la sustancia de ensayo frente al grupo control y se expresó en términos de valor medio \pm desviación estándar, que fue de un $79,9 \pm 1,4\%$ para el compuesto de la presente invención y de un $33,1 \pm 3,5\%$ para LY 303870. A partir del resultado anterior, es obvio que el compuesto de la presente invención muestra una alta transferencia al centro y que dicho compuesto es muy útil como producto farmacéutico tal como un agente antiemético que actúa sobre el sistema nervioso central.

Aplicabilidad Industrial

30 Como se muestra en la Tabla 16, los derivados de benciloxipropilamina de acuerdo con la presente invención mostraron una fuerte acción antagonista a los receptores de taquiquinina. Además, como será evidente a partir de la Tabla 17, mostraron una buena transferencia en la sangre y un período de vida media largo en la sangre en un ensayo farmacocinético en la sangre por administración oral a cobayas. Además, como se ha mostrado en la Figura 1, mostraron una alta transferencia en el SNC en la condición de administración oral a cobayas con una dosis predeterminada. Como ya se ha mencionado, el derivado de benciloxipropilamina de la presente invención es un antagonista fuerte a los receptores de taquiquinina que tiene una estructura nueva y que muestra una propiedad farmacocinética favorable que tiene una transferencia excelente en el SNC así como una buena transferencia en la sangre, por lo que tiene una característica deseable como producto farmacéutico y su utilidad es muy alta.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que es un derivado de benciloxipropilamina de fórmula (I) o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en la que

R_{1a} y R_{1b} son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₄ ó trifluorometilo;

R₂ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o difenilmetilo;

R₃ es H, alquilo C₁₋₄ o acetoximetilo; y

R₄ se selecciona entre pirazinilo, quinolilo y los siguientes (a)-(h):

- 10 (a) piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, piperidinilo, carboximetilo, t-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilmetilo o amino;
- (b) piperidinilamino opcionalmente sustituido con t-butoxicarbonilo;
- (c) piperidinilmetilo opcionalmente sustituido con carboxi o t-butoxicarbonilo;
- 15 (d) piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, oxi, amino, carboxi y bencilo;
- (e) alquilo C₁₋₄ sustituido con piridilo, carboxi, oxipiridilo, amino o t-butoxicarbonilamino;
- (f) alqueno C₂₋₄ sustituido con piridilo u oxipiridilo;
- (g) fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxilo, carboxi, etoxicarbonilo, halógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con piperidinilo, pirrolidinilo, amino, halógeno o t-butoxicarbonil amino, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₄ ó t-butoxicarbonilo; y
- 20 (h) ciclohexilo sustituido con amino o t-butoxi carbonilamino.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_{1a} y R_{1b} son trifluorometilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R_{1a} y R_{1b} están en las posiciones 3 y 5 del grupo bencilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R₂ es fenilo.

25 5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R₂ es fluorofenilo.

6. El compuesto de la reivindicación 4 ó 5, en el que R₃ es H.

7. El compuesto de la reivindicación 4 ó 5, en el que R₃ es metilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es amida del ácido N-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-2-(4-fluorofenil) propil]-1-oxiisonicotínico.

30 9. Un agente farmacéutico que contiene el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 como un ingrediente eficaz.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 ó una composición que lo comprende, para uso en un procedimiento de tratamiento en el que es eficaz como un agente antiinflamatorio, un agente para enfermedades alérgicas, un analgésico, un antiemético, un agente para el síndrome del intestino irritable, un agente para las enfermedades de la piel, un agente para las enfermedades vasoespásticas, un agente para las enfermedades isquémicas cerebrales, un antidepresivo, un agente anti ansiedad, un agente para enfermedades autoinmunes, un relajante muscular o un antiespasmódico.

35 11. El compuesto o la composición para uso de la reivindicación 10, en el que es eficaz como un antiemético.

Figura 1

