

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 797**

51 Int. Cl.:

C07D 211/44 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2010 E 10739338 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2480532**

54 Título: **Derivados de piperidina y su empleo para tratar obesidad, dislipidemia y aterosclerosis**

30 Prioridad:

30.07.2009 EP 09166846

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

24.01.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ACKERMANN, JEAN;
CONTE, AURELIA;
HUNZIKER, DANIEL;
NEIDHART, WERNER;
NETTEKOVEN, MATTHIAS y
WERTHEIMER, STANLEY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 439 797 T3

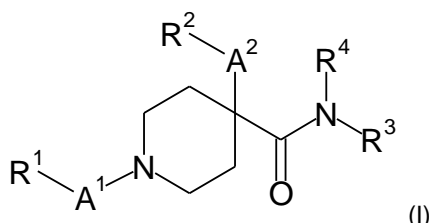
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina y su empleo para tratar obesidad, dislipidemia y aterosclerosis

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidina nuevos derivados de piperidina que son útiles como inhibidores de la HSL.

La invención se refiere especialmente a compuestos de la fórmula (I)



10 en la que

R¹ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, tiofenilo, tiofenilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, benciloxi, benciloxi sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidilo o pirimidilo sustituido, dichos tiofenilo sustituido, fenilo sustituido, benciloxi sustituido, piridinilo sustituido y pirimidilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, halo-

15 alquilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo y cicloalquilsulfonilo;

R² es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R³ es indanilo, indanilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidilo, pirimidilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido, dichos indanilo sustituido, piridinilo sustituido y pirimidilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, halo-

20 alquilo, haloalcoxi y alqueno, y dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido por un sustituyente elegido entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi y alqueno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

uno de R⁵ y R⁶ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre

25 alquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo y cicloalquilsulfonilo;

R⁷ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, pero en el caso de que R¹ sea benciloxi, entonces tanto R² como R⁷ son hidrógeno;

A¹ es carbonilo, -S(O)₂-, -NHC(O)- o -CR⁵R⁶-;

30 A² es -O- o -NR⁷-;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que se excluyan la (3-trifluormetil-fenil)-amida del ácido 1-bencil-4-dimetilamino-piperidina-4-carboxílico y la fenilamida del ácido 4-dimetilamino-1-isopropil-piperidina-4-carboxílico.

35 El rol fisiológico principal del tejido adiposo blanco (WAT) es aportar energía cuando los demás tejidos la necesitan. En los mamíferos, el tejido adiposo blanco es el depósito primario de almacenamiento energético, que acumula reservas de carburante en forma de triacilglicerina (TAG) durante los tiempos de exceso de energía (Wang, M. y col., Chem. Biol. 13, 1019-10271, 2006; Gregoire, F.M. y col., Physiol. Rev. 78, 783-809, 1998). Sin embargo, a diferencia de la síntesis de la TAG, que también tiene lugar en niveles elevados en el hígado para el caso de la producción de lipoproteínas de baja densidad (VLDL), la lipólisis en el caso de aprovisionamiento de ácidos grasos como fuente energética para el uso de otros órganos es única para los adipocitos. La liberación de ácidos grasos libres (FFA) por parte de la TAG progresa de manera ordenada y regulada (Unger, R.H., Annu. Rev. Med. 53, 319-336, 2002; Duncan R.E. y col., Annu. Rev. Nutr. 27, 79-101, 2007; Jaworski, K. y col., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 293, G1-4, 2007), estimulada por las catecolaminas y regulada por hormonas tales como la insulina, el glucagón y la epinefrina.

La enzima más importante del WAT, de la que se cree que produce la hidrólisis de los triglicéridos regulada por hormonas, es la lipasa sensible a las hormonas (HSL). Esta enzima está también presente en el hígado, los músculos que mueven el esqueleto, el páncreas y las glándulas suprarrenales. En el estado basal tiene una actividad mínima frente a su sustrato. La estimulación de los adipocitos por las hormonas activa la proteína-quinasa A, que se traduce en la fosforilación de la HSL y la proteína que recubre a la gotita de lípido, la perilipina. La fosforilación de la perilipina conduce a su eliminación de la gotita de lípido y la migración de la HSL fosforilada del citosol hacia la gotita de lípido, en la que cataliza la hidrólisis de los triglicéridos (Wang, M. y col., Chem. Biol. 13, 1019-10271, 2006).

55 En la EP 0121972 se describen aril- α -amino-carboxamidas.

La desregulación de la lipólisis de los adipocitos, que se traduce en una cantidad elevada de ácidos grasos no esterificados en circulación (NEFA), se ha asociado con la obesidad y co-morbilidades, incluido el desarrollo de la diabetes de tipo 2 (Unger, R.H., Annu. Rev. Med. 53, 319-336, 2002). Los sujetos obesos o resistentes a la insulina tienen más depósitos viscerales de tejido adiposo. Estos depósitos contienen niveles elevados de la proteína HSL (Large, V. y col., J. Lipid. Res. 39, 1688-1695, 1998) y despliegan una mayor actividad lipolítica, ya que son resistentes a la supresión de la lipólisis mediada por la insulina. Esto se traduce en niveles elevados de ácidos grasos libres en el plasma, que sigue exacerbando la resistencia a la insulina debida a la acumulación de triglicéridos en tejidos distintos al WAT, como son el hígado, el páncreas y el músculo. La deposición ectópica de triglicéridos se traduce en efectos patológicos, tales como una mayor producción de glucosa en el hígado, una menor secreción de insulina en el páncreas, una absorción reducida de glucosa y la oxidación de ácidos grasos en los músculos esqueléticos. Por tanto, los niveles elevados de FFA en el plasma debidos a una mayor actividad de la HSL contribuye a y empeora la resistencia a la insulina en individuos obesos o diabéticos de tipo 2. El restablecimiento de los niveles exagerados de FFA y triglicéridos en el plasma por la inhibición de la HSL reduciría la acumulación de triglicéridos en tejidos diferentes al WAT, como son el hígado, el músculo y el páncreas, resultando de ello una menor producción de glucosa en el hígado, una mayor oxidación de ácidos grasos en los músculos y una mejora de la función de las células β . La WO 2008/110008 describe derivados depiperidina-amida para tratar la diabetes.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres antes mencionados de por sí y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso de obtención de dichos compuestos, compuestos intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables, y el uso de dichos compuestos o sales para la producción de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes, la dislipidemia o la obesidad.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo. Son preferidos el metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo y los isómeros del pentilo. Son especialmente preferidos el metilo, isopropilo y tert-butilo.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y con preferencia un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos son el ciclopropilo, metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un cicloalquilo preferido es el ciclopentilo.

El término "alqueno", solo o en combinación, significa un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada, de 2 a 8 átomos de carbono, en especial un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son vinilo, propeno, isopropeno, metilpropeno, dimetilpropeno, metilbuteno, dimetilbuteno, trimetilbuteno, butadieno, metilbutadieno, dimetilbutadieno o trimetilbutadieno. El alqueno preferido es el vinilo.

El término "hidroxi", solo o en combinación, significa el grupo -OH.

El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O-, en la que el término "alquilo" tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia el metoxi e isopropoxi. Un alcoxi especialmente preferido es el isopropoxi.

El término "halógeno", solo o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo y con preferencia flúor o cloro.

El término "haloalquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo ya definido antes, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por un átomo de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoretilo, trifluorometiletilo o pentafluoretilo. Un haloalquilo preferido es el trifluorometilo.

El término "haloalcoxi", solo o en combinación, significa un grupo alcoxi, ya definido antes, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por un átomo de halógeno. Los ejemplos de haloalcoxi son fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoretoxi, trifluorometiletoxí, trifluordimetiletoxí o pentafluoretoxi. Un haloalcoxi preferido es el trifluorometoxi.

El término "carbonilo", solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.

El término "grupo protector" significa un grupo que se emplea para bloquear la reactividad de los grupos funcionales, por ejemplo de grupos amino o de grupos hidroxi. Los ejemplos de grupos protectores son el tert-butiloxicarbonilo (Boc), el benciloxicarbonilo (Cbz), el fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) o el bencilo (Bn). Un grupo protector preferido es el tert-butiloxicarbonilo (Boc).

La eliminación del grupo protector puede efectuarse aplicando métodos estándar, que los expertos conocen bien, como son la hidrogenación o la reacción con un ácido, p.ej. HCl o TFA, con preferencia HCl, o con una base, p.ej. la trietilamina.

5 El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia ácido clorhídrico, y con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales sódicas, potásicas, líticas, amónicas, cálcicas, magnésicas y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etil-piperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) son las sales clorhidrato, las sales del ácido metanosulfónico y las sales del ácido cítrico.

20 Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar también solvatados, p.ej., hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de obtención o puede tener lugar p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula (I) inicialmente anhidro (hidratación). El término “sales farmacéuticamente aceptables” incluye también a los solvatos fisiológicamente aceptables.

25 Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

30 Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración “R” o “S”.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I) y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Son preferidos los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular los compuestos de la fórmula (I).

40 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R^1 es alquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, tiofenilo, fenilo, fenilo sustituido, benciloxi o piridinilo sustituido, dichos fenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos de una a tres veces, con preferencia una o dos veces, por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi y alquilsulfonilo.

45 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que, en el caso de que R^1 sea benciloxi, entonces A^1 es carbonilo.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R^1 es fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes, con preferencia por un sustituyente, elegidos con independencia entre alquilo, halógeno y haloalcoxi.

50 Son también compuestos preferidos de la fórmula (I), aquellos, en los que R^1 es 2-metilfenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorfenilo o 2-trifluorometoxifenilo.

Son compuestos preferidos de la fórmula (I), aquellos, en los que R^2 es hidrógeno o alquilo.

55 Otra forma preferida de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que R^3 es indanilo, piridinilo sustituido o fenilo sustituido, dicho piridinilo sustituido es piridinilo que lleva de uno a tres sustituyentes, con preferencia un sustituyente, y dicho fenilo sustituido es fenilo que lleva un sustituyente elegido entre alquilo, halógeno, alcoxi, haloalcoxi y alquenoilo.

60 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R^3 es fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo que lleva un sustituyente elegido entre alquilo, halógeno, alcoxi, haloalcoxi y alquenoilo.

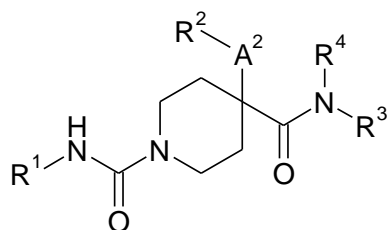
Son compuestos más preferidos de la fórmula (I), aquellos en los que R^3 es fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo que en la posición 4 lleva un sustituyente elegido entre alquilo, alcoxi y haloalcoxi.

65

Son también compuestos preferidos de la fórmula (I), aquellos, en los que R³ es 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-tert-butilfenilo, 4-isopropoxifenilo o 4-trifluorometoxi-fenilo.

5 Otra forma preferida de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que A¹ es -S(O)₂- o -CR⁵R⁶-.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que A¹ es -NHC(O)- y está unido a R¹, por ejemplo de la fórmula (I-a)



(I-a).

- 10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que A¹ es -S(O)₂-.
- Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que uno de R⁵ y R⁶ es hidrógeno y el otro es hidrógeno o fenilo.
- 15 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que tanto R⁵ como R⁶ son hidrógeno.
- Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que A² es -NR⁷-.
- 20 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que A² es -O-.

Los ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I) se eligen entre:

- (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- 25 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-dimetil-butiril)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] 1-[(4-trifluorometil-fenil)-amida] del ácido 4-hidroxi-piperidina-1,4-dicarboxílico;
- (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- 30 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(4-trifluor-metil-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluor-benzoil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- 35 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(4-tri-fluorometoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
- 4-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 1-[(4-trifluorometil-fenil)-amida] del ácido 4-hidroxi-piperidina-1,4-dicarboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- 40 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluor-benzoil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(4-tri-fluorometil-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(4-tri-fluorometoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- 45 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2-fluor-benceno-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(2-metano-sulfonil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(4-cloro-2-fluor-bencenosulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2,4-difluor-benceno-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- 50 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluor-2-metil-bencenosulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2,5-dimetoxi-bencenosulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2,5-difluor-benceno-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- 55 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2,5-dimetil-benceno-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(5-fluor-2-metil-bencenosulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;

- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(5-fluor-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(2-metil-benzoil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2-fluor-benzoil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- 5 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(2-tri-fluormetil-benzoil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(2-tri-fluormetoxi-benzoil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2,4-difluor-benzoil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluor-2-trifluor-metil-benzoil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2,5-difluor-benzoil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- 10 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2-fluor-bencil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(2-metil-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(2-tri-fluormetil-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(2-tri-fluormetoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
- 15 4-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 1-[(2,5-dimetoxi-fenil)-amida] del ácido 4-hidroxi-piperidina-1,4-dicarboxílico;
- 4-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 1-[(5-cloro-2-metoxi-fenil)-amida] del ácido 4-hidroxi-piperidina-1,4-dicarboxílico;
- (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-dimetil-butiril)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- 1-[(4-fluor-fenil)-amida] 4-[(4-trifluormetoxi-fenil)-amida] del ácido 4-hidroxi-piperidina-1,4-dicarboxílico;
- (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-ciclopentil-acetil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- 20 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2,2-dimetil-propano-1-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-fluor-bencil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- 25 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-fluor-benceno-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- 30 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2,2-di-metil-propano-1-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-fluor-bencil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- 35 metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-fluor-bencenosulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- 40 etil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- etil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-fluor-bencenosulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-metoxi-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
- 45 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
- (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
- (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- 50 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
- (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- 4-amino-4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de bencilo;
- 4-amino-4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de bencilo; clorhidrato;
- (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-isopropil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- 55 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-isopropil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
- 4-p-tolilamida 1-[(4-trifluormetoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
- 4-p-tolilamida 1-[(4-trifluormetoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato;
- 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] 1-[(4-trifluormetoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
- 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] 1-[(4-trifluormetoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato;
- 60 4-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 1-[(4-trifluormetoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
- 4-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 1-[(4-trifluormetoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato;
- 1-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 4-[(4-fluor-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
- 65 1-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 4-[(4-fluor-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato;

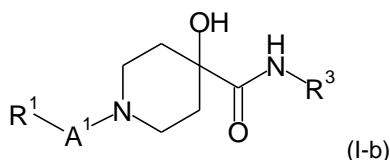
- (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-etil-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 5 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-butyl-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2,6-difluor-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(butano-1-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-ciclohexilmetano-sulfonil-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 10 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(6-cloro-piridina-3-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 15 (4-etil-fenil)-amida del ácido (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-bencil-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-metil-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-fluor-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-difluorometoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 20 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluorometoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluorometil-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-isopropil-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-benzhidril-piperidina-4-carboxílico; y
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-metilamino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico.

- 25 Los ejemplos de compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) se eligen entre:
 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
 30 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 35 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-fluor-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; y
 40 (4-etil-fenil)-amida 4-amino-1-(2-trifluorometoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico.

El proceso de obtención de los compuestos de la fórmula (I) es un objeto de la invención.

- 45 La obtención de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede realizarse por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. La síntesis de los compuestos de la invención se representa en los esquemas siguientes. Las condiciones requeridas para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes ya son conocidas de los expertos en química orgánica. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados aquí definidos.

- 50 Los compuestos de la fórmula (I-b)



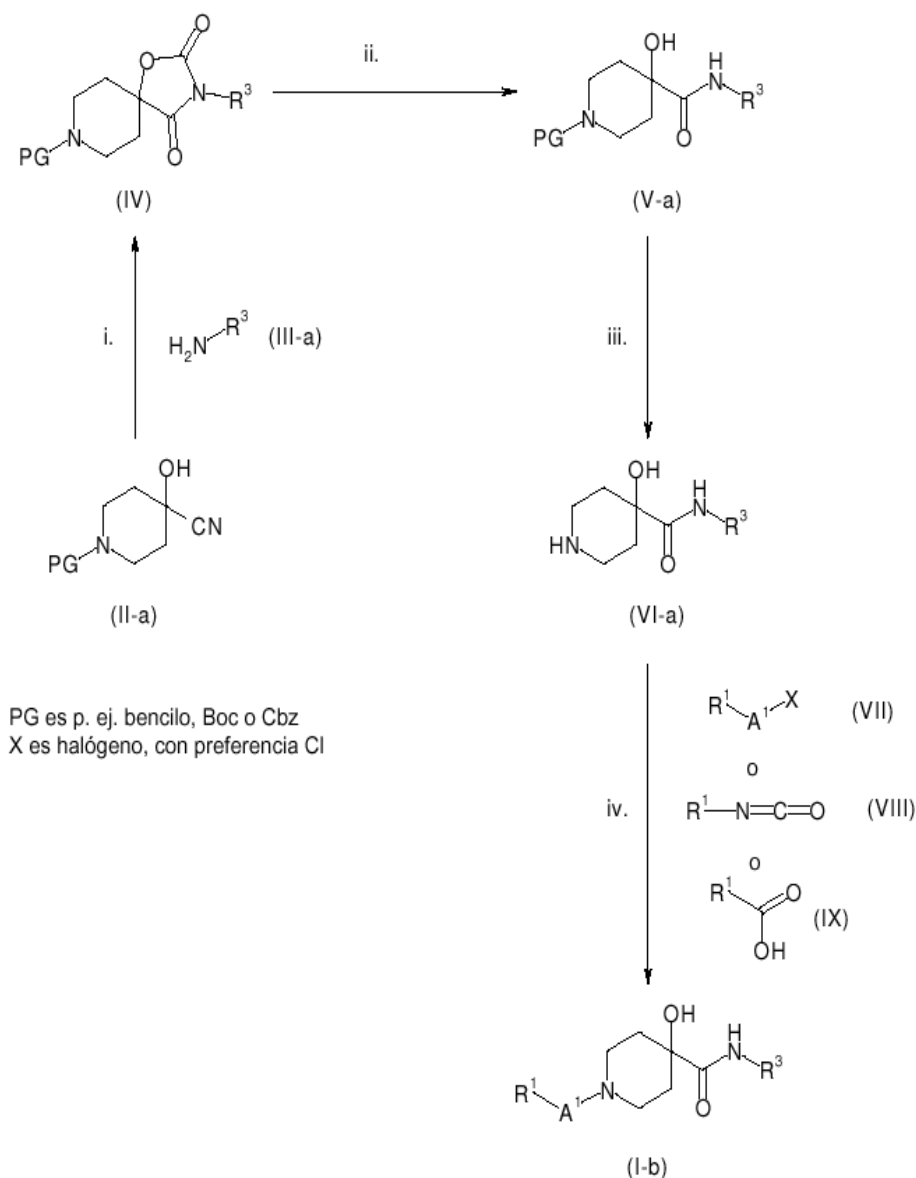
pueden obtenerse fácilmente en un proceso gradual representado en el esquema 1.

- 55 i. Se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula (II-a) con CDI o similares y una amina de la fórmula general (III-a) en presencia de una base del tipo NEt_3 , DIPEA y similares y después se tratan con un ácido del tipo HCl y similares para obtener los compuestos espirocíclicos de la fórmula (IV).

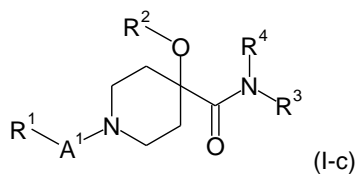
ii. A continuación se hacen reaccionar los compuestos espirocíclicos de la fórmula (IV) con una base del tipo NaOMe y similares para obtener los compuestos de la fórmula (V-a).

- iii. El grupo protector (PG) de los compuestos de la fórmula (V-a) puede eliminarse con arreglo a procedimientos estándar en función de la naturaleza del grupo protector, por ejemplo por hidrogenación o por reacción con un ácido o una base, obteniéndose los compuestos de la fórmula (VI-a).
- 5 iv. La posterior reacción de condensación de los compuestos de la fórmula (VI-a) con compuestos de la fórmula (VII) en presencia de una base permite obtener los compuestos de la fórmula general (I-b). Como alternativa, los compuestos de la fórmula general (I-b), en la que A¹ es -NHC(O)-, pueden obtenerse por condensación de los compuestos de la fórmula (VI-a) con un isocianato apropiado de la fórmula (VIII) en presencia de una base. Otro método de obtención de los compuestos de la fórmula general (I-b), en la que A¹ es carbonilo, consiste en hacer reaccionar los
- 10 compuestos de la fórmula (VI-a) con derivados ácido apropiados de la fórmula (IX) en presencia de reactivos de condensación del tipo HATU, TBTU, EDCI y similares y una base del tipo NEt₃, DIPEA y similares.

Esquema 1



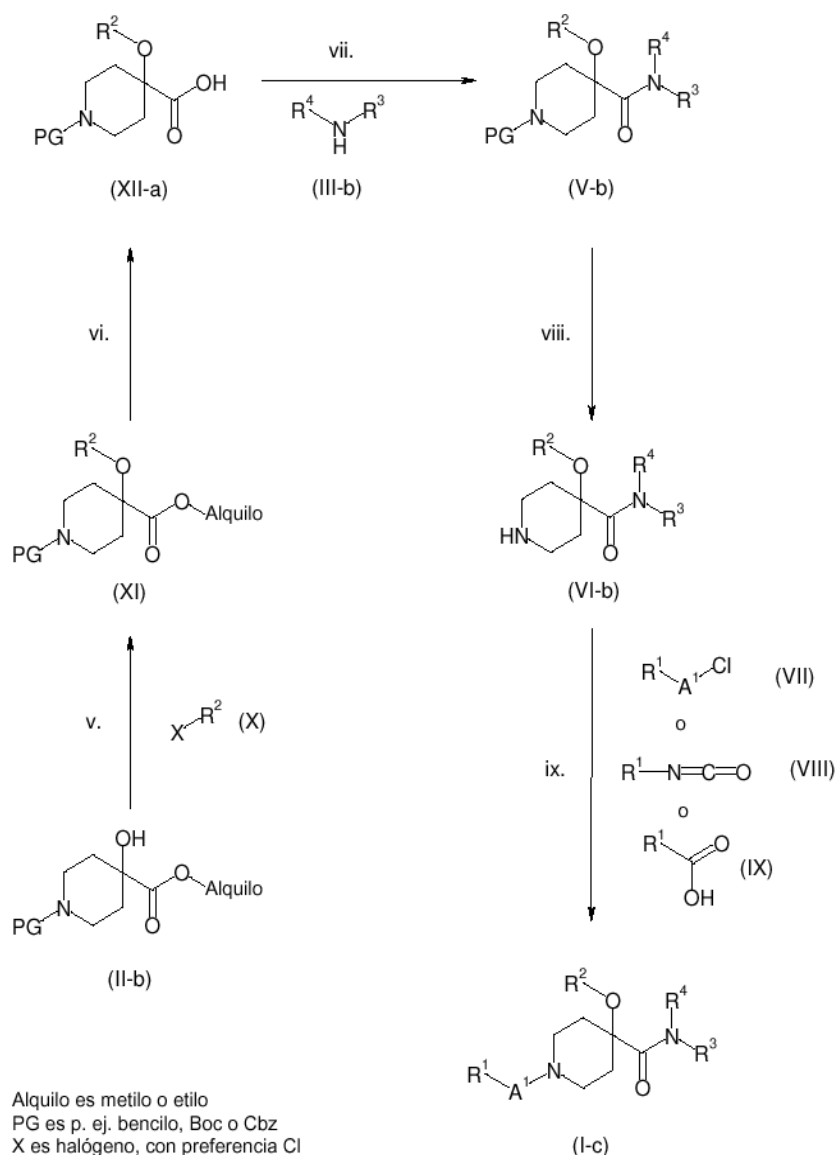
- 15 Los compuestos de la fórmula (I-c), en la que R² es alquilo o cicloalquilo,



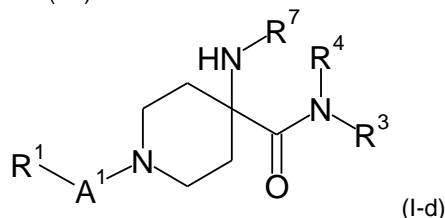
pueden obtenerse fácilmente por un proceso gradual representado en el esquema 2.

- 5 v. Se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula (II-b) con un compuesto apropiado de la fórmula (X) en presencia de una base del tipo K_2CO_3 y similares, obteniéndose los compuestos de la fórmula (XI).
- vi. Por hidrólisis posterior de los compuestos de la fórmula (XI) en medio acuoso básico, por ejemplo LiOH, NaOH, KOH y similares en agua, permite obtener el correspondiente ácido de la fórmula (XII-a).
- 10 vii. El ácido de la fórmula (XII-a) puede condensarse de modo conveniente con las aminas de la fórmula general (III-b) en presencia de reactivos de condensación, por ejemplo el HATU, TBTU, EDCI y similares, y de una base del tipo NEt_3 , DIPEA y similares, obteniéndose los compuestos de la fórmula (V-b).
- 15 viii. El grupo protector (PG) de los compuestos de la fórmula (V-b) puede eliminarse con arreglo a procedimientos estándar en función de la naturaleza del grupo protector, por ejemplo por hidrogenación o por reacción con un ácido o una base, obteniéndose los compuestos de la fórmula (VI-b).
- 20 ix. La posterior reacción de condensación de los compuestos de la fórmula (VI-b) con compuestos apropiados de la fórmula (VII) en presencia de una base permite obtener los compuestos de la fórmula general (I-c). Como alternativa, los compuestos de la fórmula general (I-c), en la que A^1 es $-NHC(O)-$, pueden obtenerse por condensación de los compuestos de la fórmula (VI-b) con un isocianato apropiado de la fórmula (VIII) en presencia de una base. Otro método para la obtención de los compuestos de la fórmula general (I-c), en la que A^1 es carbonilo, consiste en hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (VI-b) con derivados ácido apropiados de la fórmula (IX) en presencia de reactivos de condensación del tipo HATU, TBTU, EDCI y similares y una base del tipo NEt_3 , DIPEA y similares.

Esquema 2



Los compuestos de la fórmula (I-d)



5

pueden obtenerse fácilmente por un proceso gradual representado en el esquema 3.

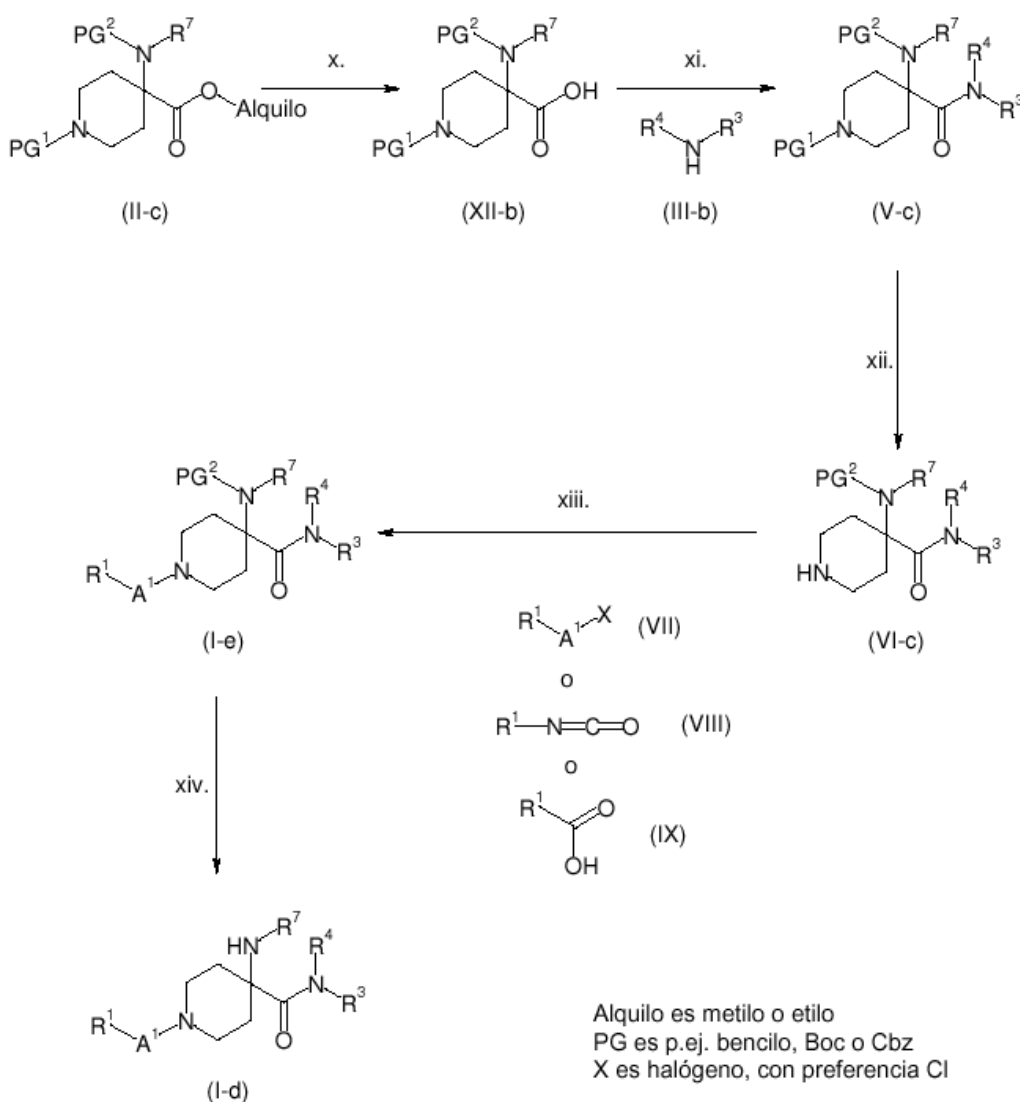
x. Se hidrolizan los compuestos de la fórmula (II-c) en medio acuoso básico, por ejemplo LiOH, NaOH, KOH y similares en agua, obteniéndose los ácidos correspondientes de la fórmula (XII-b).

10 xi. El ácido de la fórmula (XII-b) puede condensarse de modo conveniente con aminas de la fórmula general (III-b) en presencia de reactivos de condensación, por ejemplo con HATU, TBTU, EDCI y similares y de una base del tipo NEt_3 , DIPEA y similares, obteniéndose los compuestos de la fórmula (V-c).

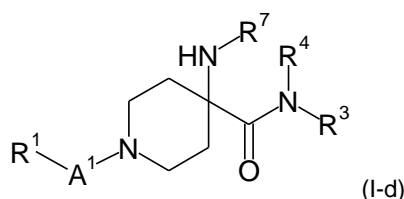
xii. El grupo protector PG^1 de los compuestos de la fórmula (V-c) puede eliminarse con arreglo a procedimientos estándar en función de la naturaleza del grupo protector, por ejemplo por hidrogenación o por reacción con un ácido o una base, obteniéndose los compuestos de la fórmula (VI-c).

- xiii. La posterior reacción de condensación de los compuestos de la fórmula (VI-c) con compuestos apropiados de la fórmula (VII) en presencia de una base permite obtener los compuestos de la fórmula general (I-e). Como alternativa, los compuestos de la fórmula general (I-e), en la que A¹ es -NHC(O)-, pueden obtenerse por condensación de los compuestos de la fórmula (VI-c) con un isocianato apropiado de la fórmula (VIII) en presencia de una base. Otro método para obtener los compuestos de la fórmula general (I-e), en la que A¹ es carbonilo, consiste en hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (VI-c) con derivados ácido apropiados de la fórmula (IX) en presencia de reactivos de condensación del tipo HATU, TBTU, EDCI y similares y una base del tipo NEt₃, DIPEA y similares.
- 5
- 10
- xiv. El grupo protector PG² de los compuestos de la fórmula (I-e) puede eliminarse con arreglo a procedimientos estándar en función de la naturaleza del grupo protector, por ejemplo por hidrogenación o por reacción con un ácido o una base, obteniéndose los compuestos de la fórmula (I-d).

Esquema 3



- 15
- Un método alternativo para obtener compuestos de la fórmula (I-d)



se representa en el esquema 4.

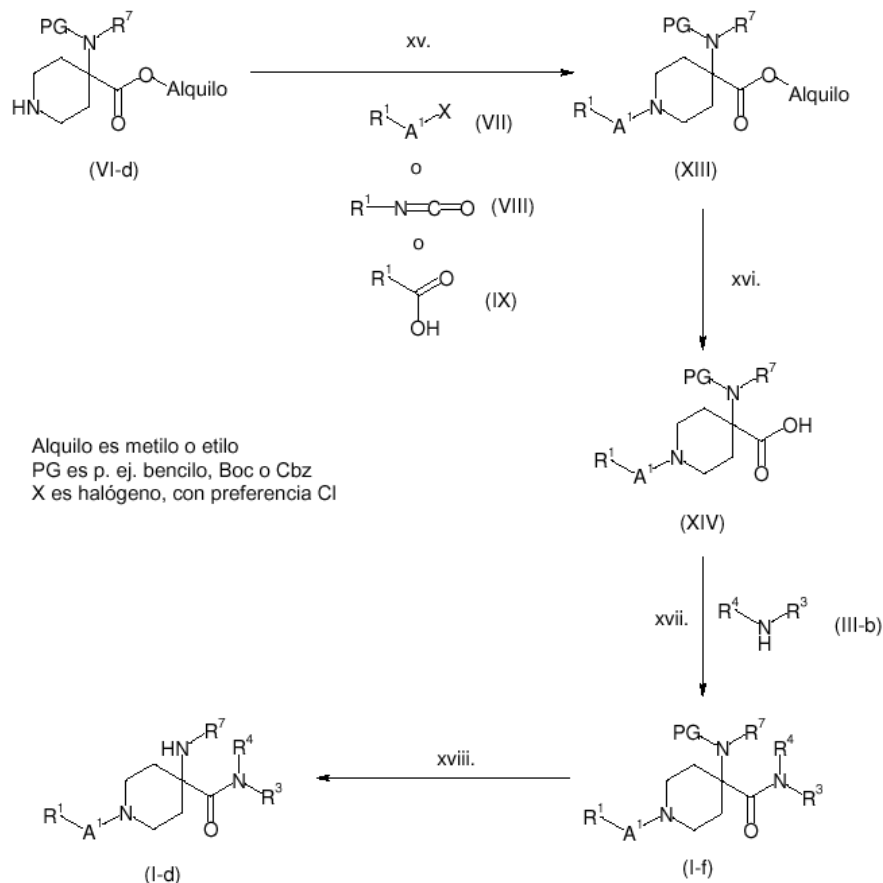
xv. Se condensan los compuestos de la fórmula (VI-d) con compuestos apropiados de la fórmula (VII) en presencia de una base, obteniéndose los compuestos de la fórmula general (XIII). Como alternativa, los compuestos de la fórmula general (XIII), en la que A¹ es -NHC(O)-, pueden obtenerse por condensación de los compuestos de la fórmula (VI-d) con un isocianato apropiado de la fórmula (VIII) en presencia de una base. Otro método de obtención de los compuestos de la fórmula general (XIII), en la que A¹ es carbonilo, consiste en hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (VI-d) con derivados ácido apropiados de la fórmula (IX) en presencia de reactivos de condensación del tipo HATU, TBTU, EDCI y similares y una base del tipo NEt₃, DIPEA y similares.

xvi. Se hidrolizan los compuestos de la fórmula (XIII) en medio acuoso básico, por ejemplo LiOH, NaOH, KOH y similares en agua, obteniéndose el correspondiente ácido la fórmula (XIV).

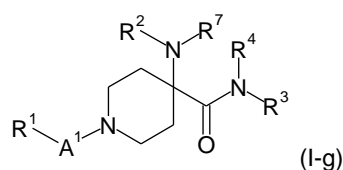
xvii. El ácido de la fórmula (XIV) puede condensarse de modo conveniente con aminas de la fórmula general (III-b) en presencia de reactivos de condensación del tipo HATU, TBTU, EDCI y similares y de una base del tipo NEt₃, DIPEA y similares para obtener los compuestos de la fórmula (I-f).

xviii. El grupo protector (PG) de los compuestos de la fórmula (I-g) puede eliminarse con arreglo a procedimientos estándar en función de la naturaleza del grupo protector, por ejemplo por hidrogenación o por reacción con un ácido o una base, formándose los compuestos de la fórmula (I-d).

Esquema 4



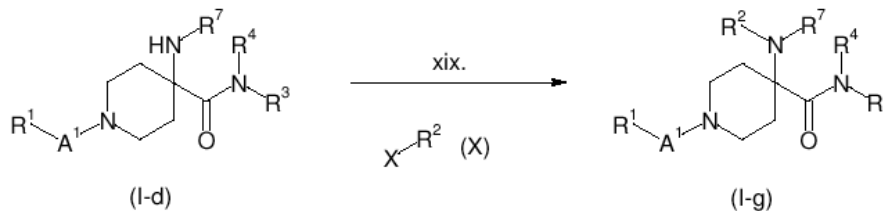
Los compuestos de la fórmula (I-g), en la que R² es alquilo o cicloalquilo



se obtienen fácilmente con arreglo al método representado en el esquema 5.

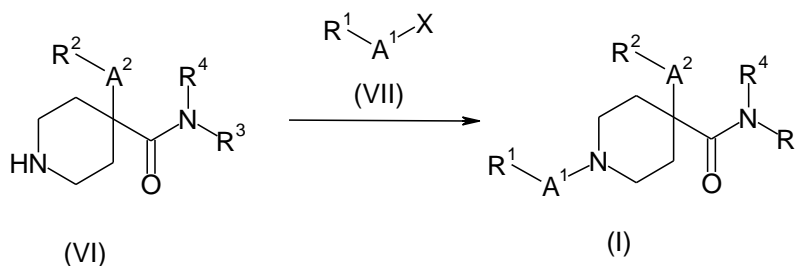
xix. Se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula (I-d) con compuestos de la fórmula (X) en presencia de una base del tipo K_2CO_3 y similares, obteniéndose los compuestos de la fórmula (I-g).

Esquema 5



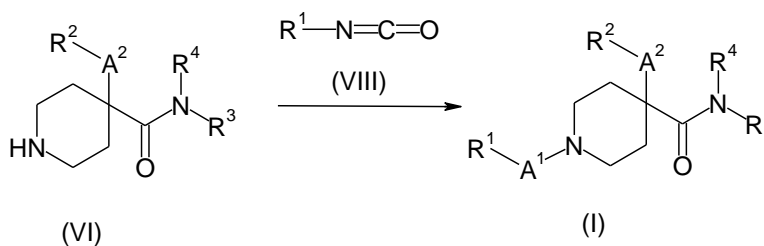
X es halógeno, con preferencia I o Cl

- 5 Es preferido un procedimiento de obtención de un compuesto de la fórmula (I) que consiste en:
- a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) en presencia de un compuesto de la fórmula (VII), en la que A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^7 tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno;



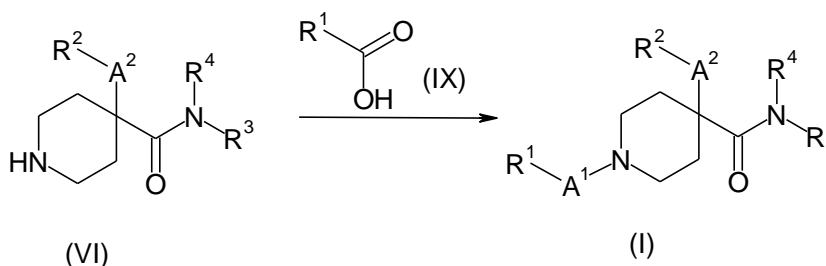
- 10 Con preferencia en presencia de una base, en especial de trietilamina, en un disolvente, en especial diclorometano, y una temperatura comprendida entre $-10^\circ C$ y la temperatura de reflujo del disolvente, en especial a t.amb., un halógeno preferido es el cloro;

- 15 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) en presencia de un compuesto de la fórmula (VIII), en la que A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^7 tienen los significados definidos anteriormente y A^1 es $-NHC(O)-$;



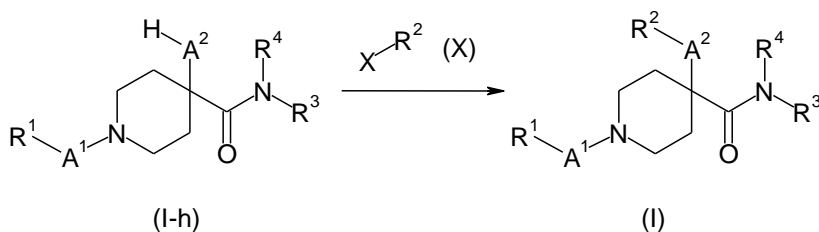
- 20 Con preferencia en presencia de una base, en especial de trietilamina, en un disolvente, en especial el diclorometano, y a una temperatura comprendida entre $-10^\circ C$ y la temperatura de reflujo del disolvente, en especial a t.amb.;

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) en presencia de un compuesto de la fórmula (IX), en la que A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^7 tienen los significados definidos anteriormente y A^1 es carbonilo;



Con preferencia en presencia de un reactivo de condensación, en especial el HATU o EDCI, una base, en especial la DIPEA o DMAP, en un disolvente, en especial la DMF, y a una temperatura entre -10°C y la temperatura de reflujo del disolvente, en especial a t.amb.;

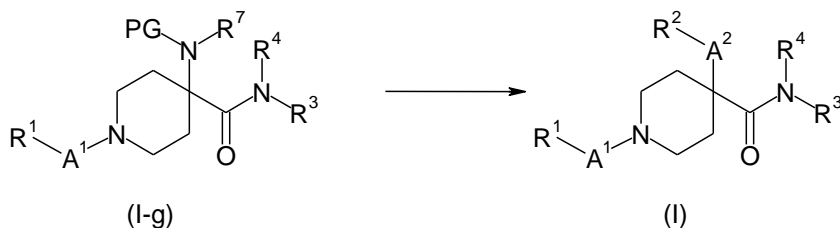
- 5 d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I-h) en presencia de un compuesto de la fórmula (X), en la que A¹, A², R¹, R³, R⁴ y R⁷ tienen los significados definidos anteriormente, R² es alquilo o cicloalquilo y X es halógeno;



- 10 Con preferencia en presencia de una base, en especial K₂CO₃ o NaH, en un disolvente, en especial la DMF, y a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo, comprendida en especial entre t.amb. y 40°C; un halógeno preferido es el cloro;

o

- 15 e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I-g) con el fin de eliminar el grupo protector (PG), en la que A¹, R¹, R³, R⁴ y R⁷ tienen los significados definidos anteriormente, R² es hidrógeno, A² es -NR⁷- y PG es un grupo protector;



- 20 Con preferencia en presencia de un ácido, en especial el HCl, en un disolvente, en particular el dioxano, a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo de disolvente, en especial entre 40°C y 110°C, un grupo protector preferido es un grupo protector lábil frente a los ácidos, en especial el grupo Boc.

Los compuestos intermedios preferidos se eligen entre:

- 8-bencil-3-(4-isopropil-fenil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]-decano-2,4-diona;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
 25 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
 metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
 ácido 4-acetoxi-1-bencil-piperidina-4-carboxílico;
 30 acetato de 1-bencil-4-[metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-carbamoil]-piperidin-4-ilo;
 metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
 etil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-metoxi-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de metilo;
 35 [4-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo;
 4-tert-butoxicarbonilamino-4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de bencilo;
 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(4-isopropil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxilato de metilo;
 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(4-isopropil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxilato de metilo;
 [1-(4-isopropil-bencenosulfonil)-4-(4-isopropil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo;
 40 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(4-trifluorometoxi-fenil-carbamoil)-piperidina-4-carboxilato de metilo;
 [4-p-tolilcarbamoil-1-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo;
 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-piperidina-4-carboxilato de metilo;
 [1-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-4-(4-fluor-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo;
 ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 45 [4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo;
 [1-(4-fluor-fenilcarbamoil)-4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo;
 4-tert-butoxicarbonilamino-4-(4-etil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de bencilo; y
 [4-(4-etil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo.

- Los compuestos de la fórmula (I) recién descritos para el uso como sustancias terapéuticamente activas son otro objeto de la invención.
Son también objeto de la presente invención los compuestos antes descritos para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por trastornos asociados p.ej. con la enzima lipasa sensible a las hormonas.
- 5
- Son también objeto de la presente invención las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula (I) y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 10
- Otra forma preferida de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) ya descrita antes para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.
- 15
- Es especialmente preferido el uso de un compuesto de la fórmula (I) antes descrito para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes, la dislipidemia o la obesidad.
- Es más preferido el uso de un compuesto de la fórmula (I) antes descrito para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes.
- 20
- Es también preferido el de un compuesto de la fórmula (I) antes descrita para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo II.
- Otro objeto preferido de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) antes descritos para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.
- 25
- Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I) antes descrita para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes, la dislipidemia o la obesidad.
- 30
- Son más preferidos los compuestos de la fórmula (I) antes descrita para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes.
- Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I) antes descrita para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo II.
- 35
- Otro objeto de la presente invención consiste en un compuesto de la fórmula (I) antes descrita, si se obtiene por uno cualquiera de los procesos antes descritos.
- 40
- Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) antes descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis del síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción de miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.
- 45
- Otro objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) antes descrita para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis del síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción de miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.
- 50
- Procedimientos de ensayo
Producción de la lipasa-His⁶ humana de longitud completa sensible a las hormonas
- 1) Clonación: se obtiene el cDNA del poliA+ RNA de cerebro humano (producto comercial) y se emplea como molde en una PCR de solapamiento para generar una HSL-ORF humana de longitud completa con un marcador 3'-His6. Se clona este inserto de longitud completa en el vector pFast-BAC y se verifica la secuencia de DNA de varios clones individuales. Se emplea el DNA de un clon correcto de longitud completa con el marcador 3'His6 para transformar la cepa DH10BAC de *E. coli*. Se emplea el RNA bácmido resultante para generar una solución patrón valorada de baculovirus para la generación de proteínas. La secuencia de la HSL codificada equivale a la entrada Q05469 del Swissprot, con el marcador adicional His6 del extremo C.
- 55
- 2) Purificación de las proteínas: cultivo: 5,5 l, células High 5 que expresan la HSL-His⁶ humana de longitud completa, 48 h, que contienen 25 µM E-64. Recuento de las células: 1,78 x 10¹⁰ células/ml, un 90% de ellas es viable.
- 60
- Se descongelan las células. Sobre hielo se suspenden las células en un tampón base que contiene un 10% de glicerina, 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 10 mM imidazol, 10 mM 2-mercaptoetanol, 2 µg pepstatina/ml, 2 µg leupeptina/ml, 2 µg antipaína/ml, pH 8,0 a 4°C, en un volumen final de 475 ml con 3,75 x 10⁷ células/ml. Se efectúa el
- 65

saneamiento a 3 x 30 s, se añade el Lubrol PX hasta una concentración final del 0,2% y después se agita a 4°C durante 15 min y se centrifuga a 25k x g, a 4°C durante 60 min. Se mezclan las proteínas solubles con 60 ml de agarosa Ni-NTA prelavada y equilibrada (Qiagen 30210), se vuelca extremo sobre extremo a 4°C, 45 min, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 min y se deja sedimentar la resina durante 5 min. Se separa el líquido sobrenadante, se lava la resina en el tambor de la centrifuga empleando 5 volúmenes del tampón base que contienen un 0,2% de Lubrol PX. Se repite la centrifugación y se desecha el líquido sobrenadante. Se vierte la resina sobre una membrana de 0,8 µm en una unidad de filtro desechable (Nalge 450-0080) y se lava con 5 volúmenes del tampón base que contienen un 0,2% de Lubrol PX. Después se lava con 30 volúmenes del tampón base que contienen 60 mM imidazol de pH 7,5 a 4°C. Se eluye la proteína con 5 volúmenes de 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 200 mM imidazol, 10 mM 2-mercaptoetanol, pH 7,5 a 4°C, después se lava la resina con tampón extremo sobre extremo, a 4°C durante 30 min. Se captura la resina sobre una membrana de 0,2 µm de una unidad de filtro desechable (Millipore SCGP U02 RE) y se recoge el líquido eluido en un recipiente. Se concentra el líquido eluido empleando un dispositivo MWCO de filtración centrífuga a 30k (Sartorius Vivascience Vivacell 100, VC1022), hasta 20 ml. Se dializa a 4°C durante una noche, dos veces frente a 2 l de 10% glicerina, 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 0,2 mM EDTA, 0,2 mM DTT, pH 7,5 a 4°C. Se filtra la proteína empleando una unidad de filtro desechable de 0,22 µm (Millipore SCGP00525). Se calcula la concentración de proteína a partir de la absorbancia a 280 nm, empleando $280 = 0,67 \text{ cm}^{-1} \text{ mg}^{-1}$. El rendimiento es de 235 mg, en total. Se almacena la proteína a -80°C.

Ensayo de inhibición de la enzima lipasa humana sensible a las hormonas (HSL)

Se mide la actividad de la enzima HSL en un ensayo colorimétrico empleando como sustrato el tributirato del 2,3-dimercapto-1-propanol (Aldrich, St. Louis, MO). Por ejemplo el tributirato de 2,3-dimercapto-1-propanol 1,5 mM (DMPT) en MOPS 100 mM, de pH 7,2, 0,2 mg/ml de BSA sin ácidos grasos se prepara por tratamiento con ultrasónicos a 4°C formándose una suspensión homogénea. Los compuestos a ensayar (solución patrón 2 mM en DMSO) se diluye en serie 3 veces en DMSO. Las soluciones de compuesto se diluyen 24 veces en una solución que contiene DMPT 1,5 mM y se añaden 18 µl a cada hoyo de las microplacas de 384 hoyos (Corning Costar). Se añaden doce microlitos de HSL humana (15 µg/ml) a cada hoyo y se incuba la mezcla reaccionante a 37°C durante 20 minutos. Se añaden seis microlitros del ácido ditio-bis-(2-nitrobenzoico) (DTNB) 12 mM en DMSO más un 1,2% de SDS y un 0,6% de Triton X-100 y se incuba la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se hace el seguimiento de la generación de producto por lectura de la absorbancia a 405 nm en un lector de tipo Envision Reader (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT).

Ensayo celular

Se realiza el siguiente ensayo para medir el efecto de los compuestos para inhibir la lipólisis en células intactas (adipocitos). Se depositan las células de preadipocitos 3T3-L1 en placas de 96 hoyos, en una densidad de 20.000 células/hoyo en 200 µl de medio de cultivo (DMEM / suero bovino al 10% / 1x antibiótico/antimicótico) hasta confluencia. Después de 48 horas de la confluencia, se quita el medio y se diferencian las células en adipocitos con un medio de diferenciación (DMEM / 10% FBS / 1x antibiótico/antimicótico PLUS: 1 µM IBMX (3-isobutil-1-metilxantina) inhibidor de fosfodiesterasas, 1 µM dexametasona, 1 µM rosiglitazona, 10 µg/ml insulina). Se incuban las células en dicho medio durante 3 días, después se cambia el medio introduciendo un medio de post-diferenciación (DMEM / 10% FBS PLUS: 10 µg/ml de insulina) y se incuban las células durante 3 días más. Se sustituye el medio por un medio de mantenimiento (DMEM / 10% FBS). Se alimentan las células cada 3 días con medio de mantenimiento hasta el momento del uso. Se puede realizar el ensayo de lipólisis en los días 9-14 después del inicio de la diferenciación en las placas de 96 hoyos.

El ensayo de lipólisis se realiza del modo siguiente. Se lavan los adipocitos 2x con 200 µl de tampón Krebs Ringer bicarbonato Hepes (KRBH) / 3% de BSA. La concentración de los compuestos a ensayar es de 10 mM en DMSO y se diluyen inicialmente hasta 5 mM en DMSO. Se diluyen en serie 5 veces en DMSO (de 5 mM a 320 pM). Después se diluye cada compuesto 200 veces en KRBH / 3% de BSA (concentración final del DMSO: 0,5%). Las soluciones resultantes tienen una concentración final comprendida entre 25 µM y 1,6 pM. Se añaden ciento cincuenta µl de los compuestos diluidos a cada hoyo (por triplicado) y se preincuban las células a 37°C durante 30 min. Se añade la forskolina (concentración final: 50 µM) a los hoyos y se incuban las células a 37°C durante 120 minutos. Se recogen cien µl en una placa nueva de 96 hoyos para el análisis de glicerina. Se determina la cantidad de glicerina producida empleando un kit de determinación de glicerina (Sigma).

ej.	HSL hum IC ₅₀ (µM)	ej.	HSL hum IC ₅₀ (µM)	ej.	HSL hum IC ₅₀ (µM)
1	0,46	55	0,33	109	0,08
2	0,27	56	0,46	110	0,08
3	0,39	57	0,33	111	0,24
4	0,72	58	0,19	112	0,3
5	0,21	59	0,29	113	0,08
6	0,21	60	0,22	114	0,21
7	0,09	61	0,1	115	0,23

ej.	HSL hum IC ₅₀ (µM)	ej.	HSL hum IC ₅₀ (µM)	ej.	HSL hum IC ₅₀ (µM)
8	0,2	62	0,87	116	0,04
9	0,45	63	0,18	117	0,11
10	0,12	64	0,15	118	0,04
11	0,55	65	0,49	119	0,06
12	0,86	66	0,2	120	0,23
13	0,19	67	0,19	121	0,16
14	0,6	68	0,1	122	0,13
15	0,41	69	0,14	123	0,2
16	0,2	70	0,09	124	0,23
17	0,06	71	0,04	125	0,36
18	0,21	72	0,06	126	0,25
19	0,17	73	0,1	127	0,49
20	0,32	74	0,88	128	0,66
21	0,49	75	0,75	129	0,48
22	0,6	76	0,53	130	0,52
23	0,64	77	0,05	131	0,5
24	0,08	78	0,07	132	0,46
25	0,08	79	0,13	133	0,09
26	0,22	80	0,05	134	0,06
27	0,23	81	0,12	135	0,08
28	0,11	82	0,32	136	0,61
29	0,66	83	0,23	137	0,14
30	0,84	84	0,36	138	0,31
31	0,81	85	0,12	139	0,08
32	0,95	86	0,14	140	0,11
33	0,79	87	0,78	141	0,09
34	0,66	88	0,37	142	0,1
35	0,46	89	0,12	143	0,53
36	0,27	90	0,13	144	0,14
37	0,39	91	0,71	145	0,13
38	0,72	92	0,86	146	0,12
39	0,21	93	0,04	147	0,43
40	0,21	94	0,78	148	0,61
41	0,09	95	0,19	149	0,05
42	0,2	96	0,05	150	0,24
43	0,45	97	0,09	151	0,54
44	0,12	98	0,07	152	0,12
45	0,55	99	0,06	153	0,17
46	0,86	100	0,14	154	0,11
47	0,19	101	0,19	155	0,11
48	0,6	102	0,18	156	0,08
49	0,41	103	0,03	157	0,18
50	0,2	104	0,06	158	0,46
51	0,06	105	0,11	159	0,15
52	0,21	106	0,21	160	0,1
53	0,17	107	0,08		
54	0,32	108	0,1		

Los compuestos de la fórmula (I) antes descritos tienen valores de IC₅₀ comprendidos entre 50 µM y 0,005 µM, los compuestos preferidos tienen valores IC₅₀ comprendidos entre 5 µM y 0,001 µM, los compuestos especialmente preferidos tienen valores IC₅₀ comprendidos entre 0,5 µM y 0,01 µM. Estos resultados se han obtenido realizando el anterior ensayo de inhibición de la enzima HSL (µM significa micromolar).

5 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, por ejemplo por vía oral (p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (p.ej. en forma de nebulizadores nasales) o por vía rectal (p.ej. en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej. en forma de soluciones inyectables).

10 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes orgánico o inorgánicos, farmacéuticamente inerte, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y

cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., pueden utilizarse por ejemplo como adyuvantes de este tipo para la fabricación de tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

5 Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólida, los polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son por ejemplo el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

10 Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son por ejemplo el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

15 Los adyuvantes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

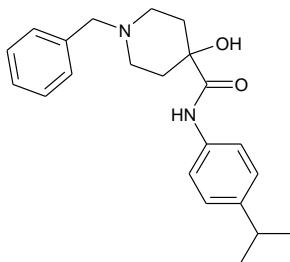
20 Según la invención, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes, la dislipidemia, la aterosclerosis y la obesidad. La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, podría ser apropiada una dosis diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej. en torno a 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 subdosis, que pueden tener, por ejemplo, la misma cantidad cada una. Sin embargo, está claro que podrá rebasarse el límite superior si se considera indicado.

30 La invención se ilustra a continuación con los ejemplos, que no tienen carácter limitante.

Ejemplos

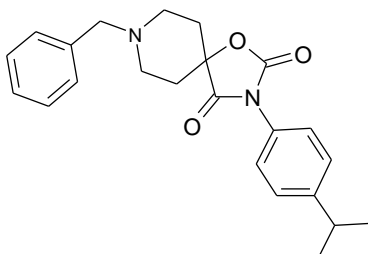
Ejemplo 1

35 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico



paso 1:

8-bencil-3-(4-isopropil-fenil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro-[4.5]decano-2,4-diona



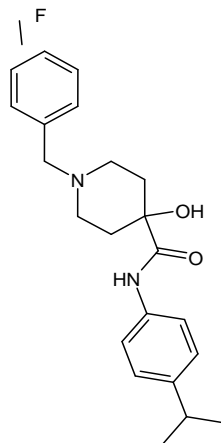
40 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 1,5 g (6,9 mmoles) del 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carbonitrilo (producto comercial), 1,18 g (7,28 mmoles) del 1,1'-carbonil-diimidazol, 4,15 ml (29,8 mmoles) de la trietilamina y 0,937 g (6,93 mmoles) de la 4-isopropil-fenilamina (producto comercial) en 10 ml de DCM. Se elimina el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en 15 ml de THF. Se añaden 8,7 ml de HCl conc. y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Se concentra la mezcla, se recoge en metanol y se precipita el producto por adición de agua. Se filtra el precipitado, se seca y se emplea sin más purificación para el paso siguiente. EM (m/e): 379,2 [(M+H)⁺].

paso 2:

Se disuelve el producto del paso previo en 10 ml de metanol y en un tubo sellado se trata con NaOMe en MeOH a 115°C durante 3 x 10 min por irradiación de microondas (MW). Después de enfriar se añade agua a la mezcla, se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca. Se disuelve el residuo en DCM, se purifica a través de una columna de cromatografía flash de 5 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente formado por DCM y metanol y después de la concentración de las fracciones que contienen producto se obtienen 33 mg (1,4%) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 353,2 [(M+H)⁺].

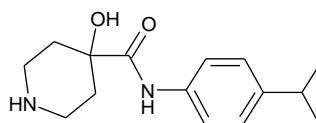
10 Ejemplo 2

(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico



paso 1:

(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico



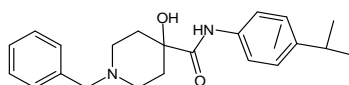
15 Se hidrogena a temperatura ambiente durante 2 h con Pd sobre carbón y con una presión de hidrógeno de 1 bar una mezcla de 33 mg (0,09 mmoles) de la 1-bencil-(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico en 15 ml de etanol y 10 µl de ácido acético. Se filtra la mezcla, se lava el catalizador con etanol y se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose 33 mg (pureza = 70%) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 263,1 [(M+H)⁺].

paso 2:

25 Se agita a temperatura ambiente durante 3 h una mezcla de 25,6 mg (0,09 mmoles) de la (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico, 19,9 mg (0,1 mmoles) del bromuro de 4-fluorbencilo y 27 mg (0,27 mmoles) de NEt₃ en 2 ml de DCM. Se concentra la mezcla y se somete a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃ y después de la concentración de las fracciones que contienen producto se obtienen 5,4 mg (17%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e): 371,3 [(M+H)⁺].

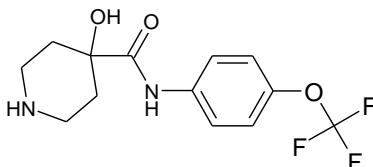
30 Ejemplo 3

(4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico



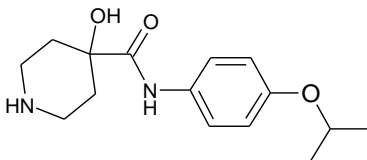
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 1-bencil-(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 1) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carbonitrilo (producto comercial) y la 4-tert-butil-fenilamina. EM (m/e): 367,2 [(M+H)⁺].

- 5 Compuesto intermedio 1
(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico



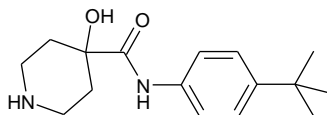
- 10 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 2, paso 1) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-bencil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (obtención de forma similar a la 1-bencil-(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 1) a partir del 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carbonitrilo (producto comercial) y la 4-tri-fluorometoxi-fenilamina). EM (m/e): 305,1[(M+H)⁺].

- 15 Compuesto intermedio 2
(4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico



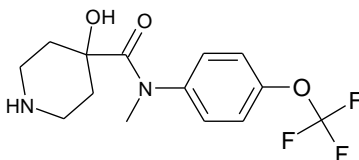
- 20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 2, paso 1) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-bencil-(4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (obtención de forma similar a la 1-bencil-(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 1) a partir del 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carbonitrilo (producto comercial) y la 4-iso-propoxi-fenil-amina). EM (m/e): 279,1[(M+H)⁺].

- 25 Compuesto intermedio 3
(4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico

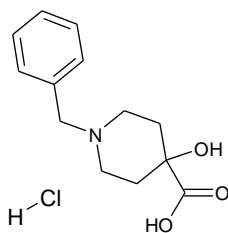


- 30 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 2, paso 1) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 3). EM (m/e): 277,2[(M+H)⁺].

Compuesto intermedio 4
metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico

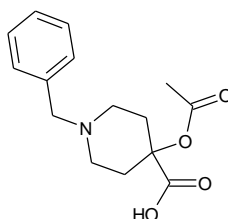


- 35 paso 1:
ácido 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato



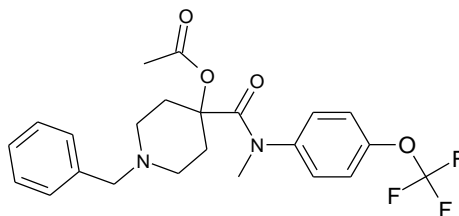
5 Se calienta a reflujo durante 16 h una mezcla de 8 g (32 mmoles) del clorhidrato de la 1-bencil-4-ciano-4-hidroxi-piperidina y 15,8 ml de HCl (del 37%). Se enfría la solución a temperatura ambiente, se filtra el precipitado blanco y se lava con isopropanol. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 9,71 g (96%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso blanco, que se emplea sin más purificación. EM (m/e): 234,4[(MH)-].

paso 2:
ácido 4-acetoxi-1-bencil-piperidina-4-carboxílico



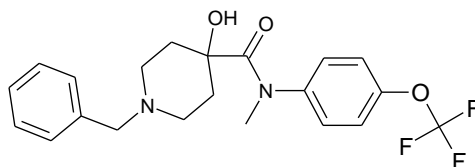
10 Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla de 9,4 g del clorhidrato del ácido 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico, 3,62 g (35 mmoles) de anhídrido acético, 11,89 ml de piridina y 40 ml de DCM. Se añaden el KHSO₄ (del 10%) y el etanol y se filtran. Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y HCOOH. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 4,2 g (52%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 278,1 [(M+H)+].

paso 3:
acetato de 1-bencil-4-[metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-carbamoil]-piperidin-4-ilo



20 Se agita a 0°C durante 1 h una mezcla de 1,4 g (5 mmoles) del ácido 4-acetoxi-1-bencil-piperidina-4-carboxílico, 0,49 ml (5,8 mmoles) de cloruro de oxalilo, una cantidad catalíticamente suficiente de DMF y 2,1 ml (15 mmoles) de NEt₃ en DCM. Se concentra la mezcla y a 0,79 g (2,42 mmoles) del ácido clorhídrico y 2,1 ml (12,1 mmoles) de la DIPEA en 25 ml de DCM se les añaden 0,554 g (2,9 mmoles) de la metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se añade el KHSO₄ (1N) y se extrae la mezcla con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se obtienen 0,782 g (72%) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 451,3 [(M+H)+].

30 paso 4:
1-bencil-metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico



35 Se calienta a 70°C una mezcla de 0,782 g (1,7 mmoles) del acetato de 1-bencil-4-[metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-carbamoil]-piperidin-4-ilo y un exceso de KOH 5M. Se diluye la mezcla con una solución acuosa de KHSO₄ 1N y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fracciones orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y HCOOH.

Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 0,41 g (58%) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 409,1 [(M+H)+].

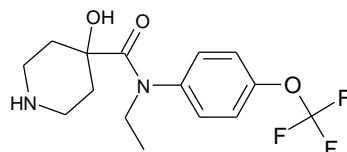
paso 5:

5 metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 2, paso 1) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-bencil-metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 3). EM (m/e): 319,2[(M+H)+].

10 Compuesto intermedio 5

etil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico

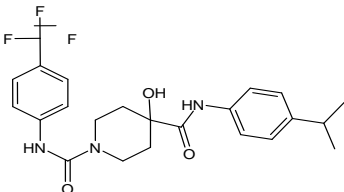
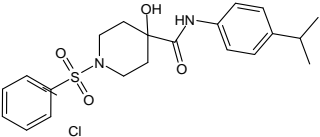
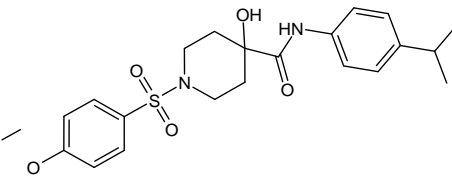


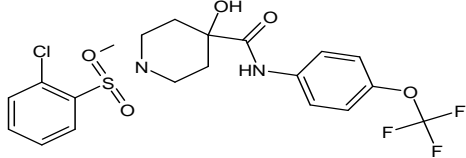
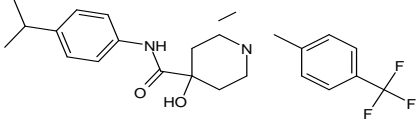
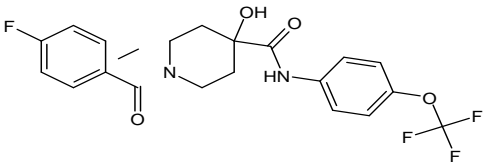
15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 4-acetoxi-1-bencil-piperidina-4-carboxílico y la etil-(4-tri-fluorometoxi-fenil)-amina. EM (m/e): 333,1 [(M+H)+].

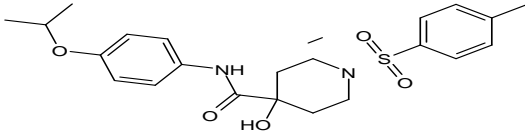
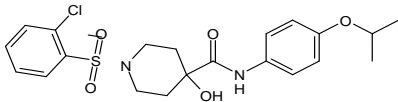
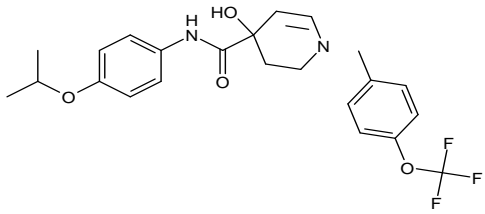
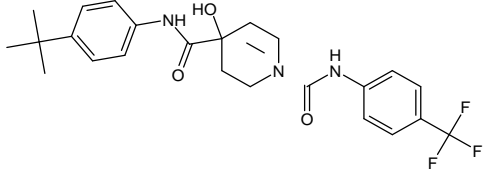
20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 1) se obtienen los compuestos de los ejemplos de 4 a 75 a partir de sus correspondientes materiales de partida, que se recogen en la tabla 1.

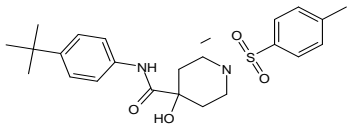
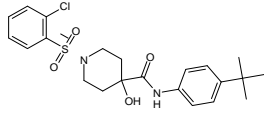
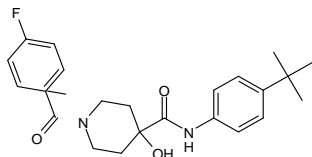
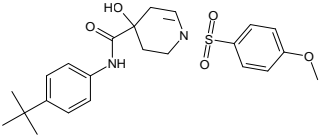
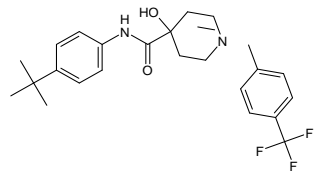
Tabla 1

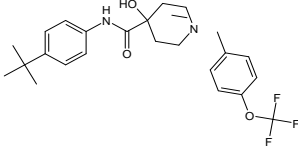
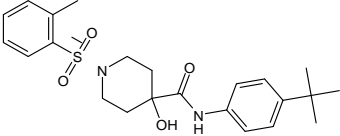
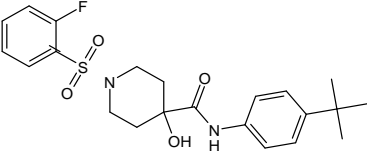
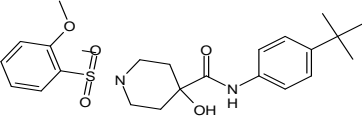
ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
4		(4-isopropil-fenil)- amida del ácido 1- (3,3-di-metil-butiril)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico 361,3	(4-isopropil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico y cloruro de tert-butil-acetilo (producto comercial)
5		(4-isopropil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(tolueno-4- sulfonil)-piperidina-4- carboxílico 417,3	(4-isopropil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico y cloruro del ácido p-tolueno- sulfónico (producto comercial)

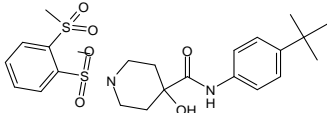
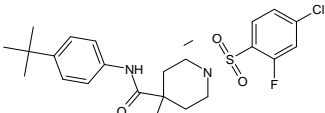
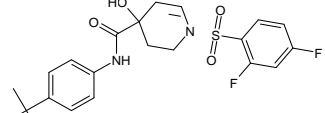
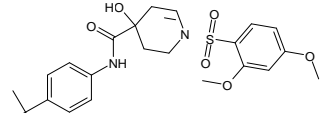
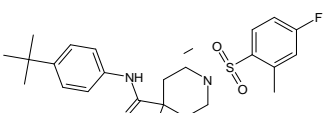
ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
6		<p>4-[(4-isopropil-fenil)-amida] 1-[(4-trifluormetil-fenil)-amida] del ácido 4-hidroxi-piperidina-1,4-dicarboxílico</p> <p>450,2</p>	<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico y 1-isocianato-4-trifluormetil-benceno (producto comercial)</p>
7		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico</p> <p>437,2</p>	<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico y cloruro de 2-cloro-benceno-sulfonyl (producto comercial)</p>
8		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(4-metoxi-benceno-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>433,2</p>	<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico y cloruro de 4-metoxi-benceno-sulfonyl (producto comercial)</p>

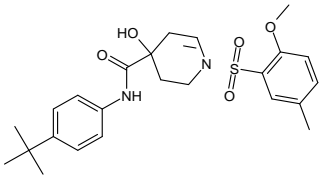
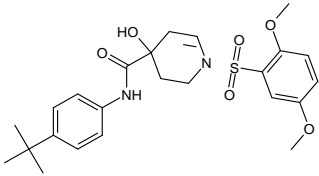
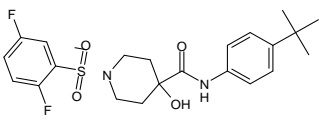
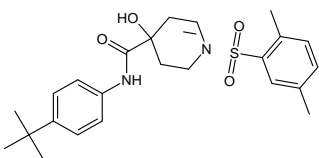
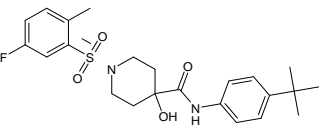
ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
9		<p>(4-isopropil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(4-tri- fluormetil-bencil)- piperidina-4- carboxílico</p> <p>421,3</p>	<p>(4-isopropil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico y 1- bromometil-4- trifluormetil-benceno (producto comercial)</p>
10		<p>(4-trifluorometoxi-fenil)- amida del ácido 1-(2- cloro-bencenosulfonyl)- 4-hidroxi-piperidina-4- carboxílico</p> <p>479,2</p>	<p>(4-trifluor-metoxi- fenil)-amida del ácido 4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 1) y cloruro de 2-cloro- benceno-sulfonylo (producto comercial)</p>
11		<p>(4-trifluorometoxi-fenil)- amida del ácido 1-(4- fluor-benzoyl)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico</p> <p>427,2</p>	<p>(4-trifluor-metoxi- fenil)-amida del ácido 4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 1) y cloruro de 4-fluor- benzoilo (producto comercial)</p>

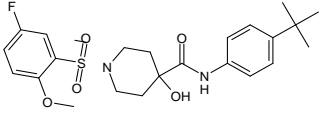
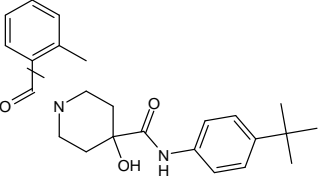
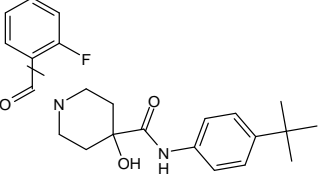
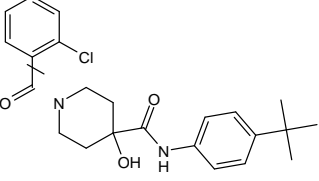
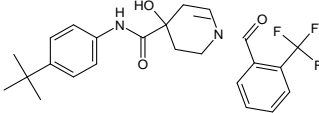
ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
12		<p>(4-isopropoxi-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(tolueno-4- sulfonil)-piperidina-4- carboxílico</p> <p>433,2</p>	<p>(4-isopropoxi-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 2) y cloruro de 4-metil- benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>
13		<p>(4-isopropoxi-fenil)- amida del ácido 1-(2- cloro-bencenosulfonil)- 4-hidroxi-piperidina-4- carboxílico</p> <p>453,2</p>	<p>(4-isopropoxi-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 2) y cloruro de 2-cloro- benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>
14		<p>(4-isopropoxi-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(4- trifluorometoxi-bencil)- piperidina-4- carboxílico</p> <p>453,3</p>	<p>(4-isopropoxi-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 2) y 1-bromometil-4- trifluorometoxi- benceno (producto comercial)</p>
15		<p>4-[(4-tert-butil-fenil)- amida] 1-[(4- trifluorometil-fenil)- amida] del ácido 4- hidroxi-piperidina-1,4- dicarboxílico</p> <p>464,3</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y 1-isocianato-4- trifluorometil-benceno (producto comercial)</p>

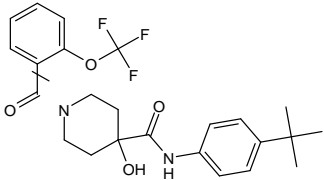
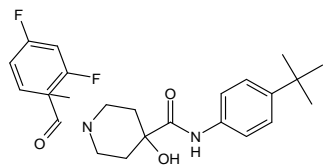
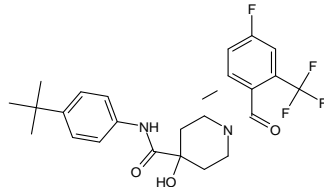
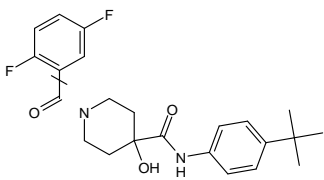
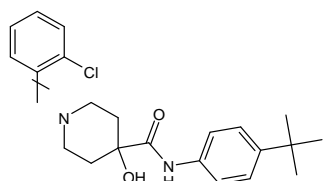
ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
16		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(tolueno-4- sulfonil)-piperidina-4- carboxílico</p> <p>431,3</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 4-metil- benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>
17		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1-(2- cloro-benceno- sulfonil)-4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico</p> <p>451,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2-cloro- benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>
18		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1-(4- fluor-benzoil)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico</p> <p>399,3</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 4-fluor- benzoilo (producto comercial)</p>
19		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(4-metoxi- benceno-sulfonil)- piperidina-4- carboxílico</p> <p>447,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 4- metoxi-benceno- sulfonilo (producto comercial)</p>
20		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(4-tri- fluormetil-bencil)- piperidina-4- carboxílico</p> <p>435,3</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y 1-bromometil-4- trifluormetil-benceno (producto comercial)</p>

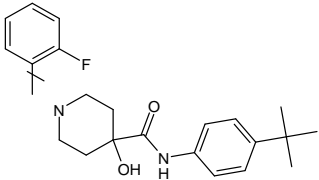
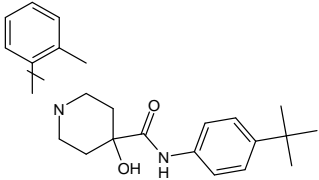
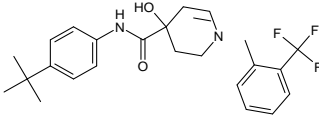
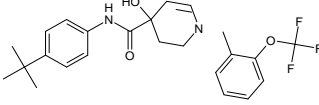
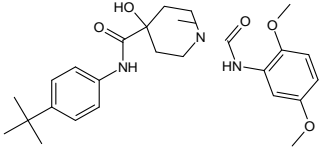
ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
21		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(4- trifluorometoxi-bencil)- piperidina-4- carboxílico</p> <p>451,3</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y 1-bromometil-4- trifluorometoxi- benceno (producto comercial)</p>
22		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(tolueno-2- sulfonil)-piperidina-4- carboxílico</p> <p>431,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2-cloro- benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>
23		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1-(2- fluor-benceno- sulfonil)-4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico</p> <p>435,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2-fluor- benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>
24		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(2-metoxi- benceno-sulfonil)- piperidina-4- carboxílico</p> <p>447,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2- metoxi-benceno- sulfonilo (producto comercial)</p>

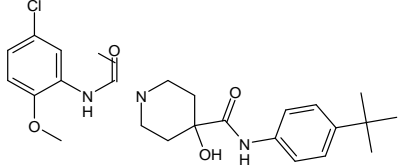
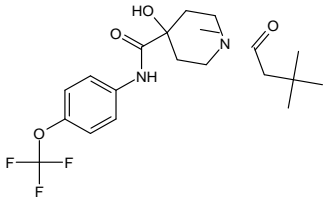
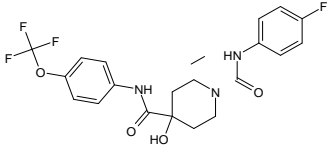
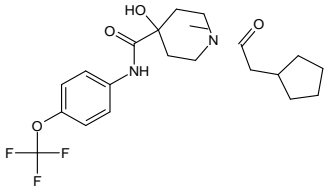
ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
25		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(2- metanosulfonyl- bencenosulfonyl)- piperidina-4- carboxílico 495,2	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2- metanosulfonyl- bencenosulfonyl (producto comercial)
26		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1-(4- cloro-2-fluor- bencenosulfonyl)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico 469,1	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 4-cloro- 2-fluor- bencenosulfonyl (producto comercial)
27		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1- (2,4-difluor- bencenosulfonyl)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico 453,3	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2,4- difluor- bencenosulfonyl (producto comercial)
28		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1- (2,4-dimetoxi- bencenosulfonyl)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico 477,2	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2,4- dimetoxi- bencenosulfonyl (producto comercial)
29		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1-(4- fluor-2-metil- bencenosulfonyl)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico 449,2	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 4-fluor- 2-metil- bencenosulfonyl (producto comercial)

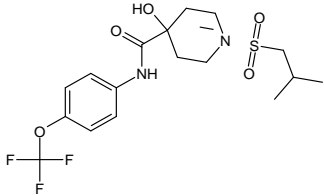
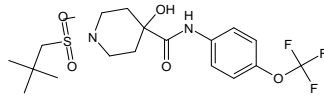
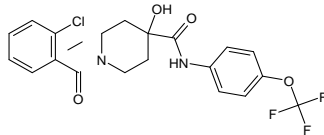
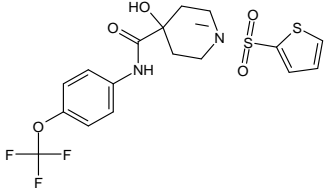
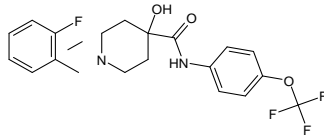
ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
30		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(2-metoxi-5- metil-bencenosulfonyl)- piperidina-4- carboxílico</p> <p>461,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2- metoxi-5-metil- bencenosulfonylo (producto comercial)</p>
31		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1- (2,5-dimetoxi- bencenosulfonyl)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico</p> <p>477,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2,5- dimetoxi- bencenosulfonylo (producto comercial)</p>
32		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1- (2,5-difluor- bencenosulfonyl)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico</p> <p>453,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2,5- difluor-benceno- sulfonylo (producto comercial)</p>
33		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1- (2,5-dimetil- bencenosulfonyl)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico</p> <p>445,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2,5- dimetil-benceno- sulfonylo (producto comercial)</p>
34		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1-(5- fluor-2-metil- bencenosulfonyl)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico</p> <p>449,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 5-fluor- 2-metil- bencenosulfonylo (producto comercial)</p>

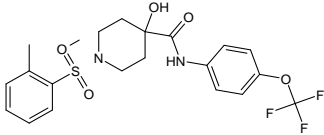
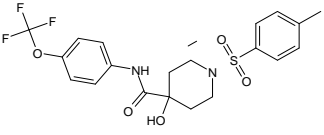
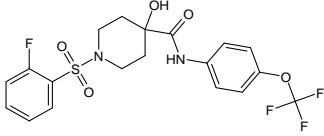
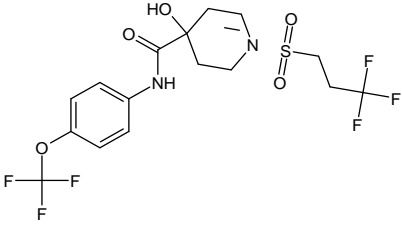
ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
35		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1-(5- fluor-2-metoxi- bencenosulfonyl)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico</p> <p>465,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 5-fluor- 2-metoxi- bencenosulfonylo (producto comercial)</p>
36		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(2-metil- benzoil)-piperidina-4- carboxílico</p> <p>395,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2-metil- benzoilo (producto comercial)</p>
37		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1-(2- fluor-benzoil)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico</p> <p>399,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2-fluor- benzoilo (producto comercial)</p>
38		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1-(2- cloro-benzoil)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico</p> <p>415,1</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2-cloro- benzoilo (producto comercial)</p>
39		<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(2-tri- fluormetil-benzoil)- piperidina-4- carboxílico</p> <p>449,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2- trifluormetil-benzoilo (producto comercial)</p>

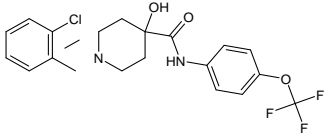
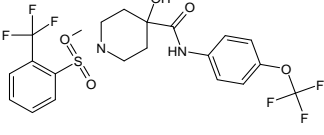
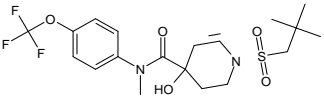
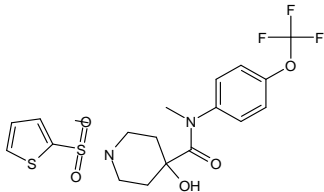
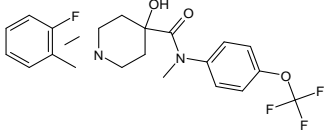
ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
40		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(2-tri- fluorometoxi-benzoil)- piperidina-4- carboxílico 465,2	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2- trifluorometoxi- benzoilo (producto comercial)
41		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1- (2,4-difluor-benzoil)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico 417,1	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2,4- difluor-benzoilo (producto comercial)
42		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1-(4- fluor-2-trifluor-metil- benzoil)-4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico 467,2	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 4-fluor- 2-trifluor-metil- benzoilo (producto comercial)
43		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1- (2,5-difluor-benzoil)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico 417,2	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y cloruro de 2,5- difluor-benzoilo (producto comercial)
44		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1-(2- cloro-bencil)-4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico 401,2	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y 1-bromometil-2- cloro-benceno (producto comercial)

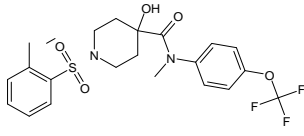
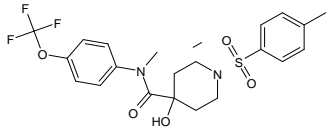
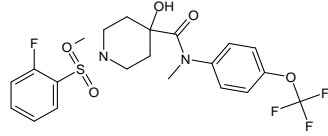
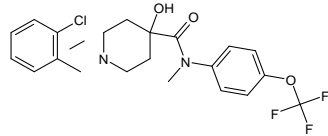
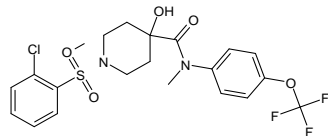
ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
45		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 1-(2- fluor-bencil)-4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico 385,2	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y 1-bromometil-2- fluor-benceno (pro- ducto comercial)
46		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(2-metil- bencil)-piperidina-4- carboxílico 381,2	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y 1-bromometil-2- metil-benceno (producto comercial)
47		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(2- trifluorometil-bencil)- piperidina-4- carboxílico 435,2	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y 1-bromometil-2- trifluorometil-benceno (producto comercial)
48		(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(2- trifluorometoxi-bencil)- piperidina-4- carboxílico 451,2	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y 1-bromometil-2- trifluorometoxi- benceno (producto comercial)
49		4-[(4-tert-butil-fenil)- amida] 1-[(2,5- dimetoxi-fenil)-amida] del ácido 4-hidroxi- piperidina-1,4- dicarboxílico 456,3	(4-tert-butil-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 3) y 2-isocianato-1,4- dimetoxi-benceno (producto comercial)

ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
50		<p>4-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 1-[(5-cloro-2-metoxi-fenil)-amida] del ácido 4-hidroxi-piperidina-1,4-dicarboxílico</p> <p>460,2</p>	<p>(4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 3) y 4-cloro-2-isocianato-1-metoxi-benceno (producto comercial)</p>
51		<p>(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-dimetil-butiril)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico</p> <p>403,2</p>	<p>(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 1) y cloruro de 3,3-dimetil-butirilo (producto comercial)</p>
52		<p>1-[(4-fluor-fenil)-amida] 4-[(4-trifluorometoxi-fenil)-amida] del ácido 4-hidroxi-piperidina-1,4-dicarboxílico</p> <p>442,2</p>	<p>(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 1) y 1-fluor-4-isocianato-benceno (producto comercial)</p>
53		<p>(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-ciclo-pentil-acetil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico</p> <p>415,2</p>	<p>(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 1) y cloruro de ciclo-pentil-acetilo (producto comercial)</p>

ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
54		(4-trifluorometoxi-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(2-metil- propano-1-sulfonyl)- piperidina-4- carboxílico 425,2	(4-trifluor-metoxi- fenil)-amida del ácido 4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 1) y cloruro de 2-metil- propano-1-sulfonylo (producto comercial)
55		(4-trifluorometoxi-fenil)- amida del ácido 1- (2,2-dimetil-propano- 1-sulfonyl)-4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico 439,1	(4-trifluor-metoxi- fenil)-amida del ácido 4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 1) y cloruro de 2,2- dimetil-propano-1- sulfonylo (producto comercial)
56		(4-trifluorometoxi-fenil)- amida del ácido 1-(2- cloro-benzoil)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico 443,1	(4-trifluor-metoxi- fenil)-amida del ácido 4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 1) y cloruro de 2-cloro- benzoilo (producto comercial)
57		(4-trifluorometoxi-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(tiofeno-2- sulfonyl)-piperidina-4- carboxílico 451	(4-trifluor-metoxi- fenil)-amida del ácido 4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 1) y cloruro de tiofeno- 2-sulfonylo (producto comercial)
58		(4-trifluorometoxi-fenil)- amida del ácido 1-(2- fluor-bencil)-4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico 413,2	(4-trifluor-metoxi- fenil)-amida del ácido 4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 1) y 1-bromometil-2- fluor-benceno (pro- ducto comercial)

ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
59		<p>(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-2-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>459,1</p>	<p>(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 1) y cloruro de 2-metil-benceno-sulfonylo (producto comercial)</p>
60		<p>(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>459,1</p>	<p>(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 1) y cloruro de 4-metil-benceno-sulfonylo (producto comercial)</p>
61		<p>(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-fluor-bencenosulfonyl)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico</p> <p>463,1</p>	<p>(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 1) y cloruro de 2-fluor-benceno-sulfonylo (producto comercial)</p>
62		<p>(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>465,1</p>	<p>(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 1) y cloruro de 3,3,3-trifluor-propano-1-sulfonylo (producto comercial)</p>

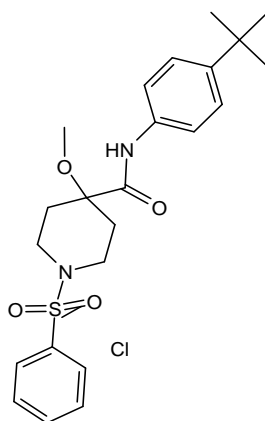
ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
63		(4-trifluorometoxi-fenil)- amida del ácido 1-(2- cloro-bencil)-4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico 429,1	(4-trifluor-metoxi- fenil)-amida del ácido 4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 1) y 1-bromometil-2- cloro-benceno (producto comercial)
64		(4-trifluorometoxi-fenil)- amida del ácido 4- hidroxi-1-(2- trifluorometil- bencenosulfonil)- piperidina-4- carboxílico 513,2	(4-trifluor-metoxi- fenil)-amida del ácido 4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 1) y cloruro de 2- trifluorometil- bencenosulfonilo (producto comercial)
65		metil-(4-trifluor-metoxi- fenil)-amida del ácido 1-(2,2-dimetil- propano-1-sulfonil)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico 453,3	metil-(4-trifluor- metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 4) y cloruro de 2,2- dimetil-propano-1- sulfonilo (producto comercial)
66		metil-(4-trifluorometoxi- fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tiofeno-2- sulfonil)-piperidina-4- carboxílico 465,1	metil-(4-trifluor- metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 4) y cloruro de tiofeno- 2-sulfonilo (producto comercial)
67		metil-(4-trifluorometoxi- fenil)-amida del ácido 1-(2-fluor-bencil)-4- hidroxi-piperidina-4- carboxílico 427,1	metil-(4-trifluor- metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi- piperidina-4- carboxílico (com- puesto intermedio 4) y 1-bromometil-2- fluor-benceno (pro- ducto comercial)

ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
68		<p>metil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-2-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>473,2</p>	<p>metil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y cloruro de 2-metil-benceno-sulfonylo (producto comercial)</p>
69		<p>metil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>473,2</p>	<p>metil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y cloruro de 4-metil-benceno-sulfonylo (producto comercial)</p>
70		<p>metil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-fluor-benceno-sulfonyl)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico</p> <p>477,2</p>	<p>metil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y cloruro de 2-fluor-benceno-sulfonylo (producto comercial)</p>
71		<p>metil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico</p> <p>443,2</p>	<p>metil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y 1-bromometil-2-cloro-benceno (producto comercial)</p>
72		<p>metil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico</p> <p>493,1</p>	<p>metil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y cloruro de 2-cloro-benceno-sulfonylo (producto comercial)</p>

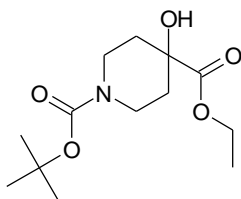
ej.	estructura	nombre químico EM (m/e) [(M+H)+]	materiales de partida
73		metil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico 527,2	metil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 4) y cloruro de 2-trifluormetil-bencenosulfonilo (producto comercial)
74		etil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico 487,2	etil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 5) y cloruro de 2-metil-benceno-sulfonilo (producto comercial)
75		etil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-fluor-benceno-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico 491,2	etil-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto intermedio 5) y cloruro de 2-fluor-benceno-sulfonilo (producto comercial)

Ejemplo 76

(4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2-clorobenceno-sulfonil)-4-metoxi-piperidina-4-carboxílico



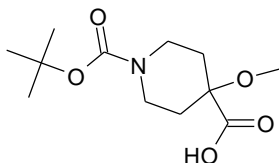
paso 1:
4-hidroxi-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 4-etilo



En atmósfera inerte se carga un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 500 ml (secado a la llama), equipado con un agitador mecánico, con 3,56 ml de diisopropil-amina en 75 ml de THF. Se añade por goteo a -10°C una solución de 15,8 ml de BuLi 1,6 N en hexano. Se agita la solución ligeramente amarilla a -10°C durante 40 minutos y se enfría a -75°C . Se le añaden durante 50 minutos 5,4 g del 1-tert-butoxicarbonyl-piperidina-4-carboxilato de etilo en 25 ml de THF y se agitan a -75°C durante 3 h. Se le añaden por goteo durante 1 h 5,5 g de la (2R,8S)-(+)-(alcanforsulfonil)oxaziridina en 80 ml de THF. Se agita la mezcla reaccionante a -75°C durante 2 h y se calienta lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Se enfría la solución reaccionante de color ámbar a 5°C , se le añaden 150 ml de una solución saturada de NH_4Cl , 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo y se agita durante 10 minutos. Se separa la fase acuosa y se extrae una vez con 100 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas una vez con 200 ml de salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo a través de un cartucho de gel de sílice eluyendo con un gradiente formado por heptano y acetato de etilo y después de la concentración de las fracciones que contienen producto se obtienen 4,24 g (74%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (m/e): 174,2 [(M-Boc) $^+$].

paso 2:

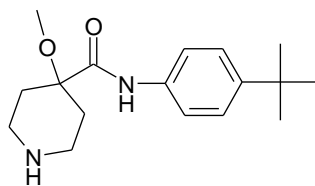
4-metoxi-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-tert-butilo



Se agita a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de 0,415 g (1,52 mmoles) del 4-hidroxi-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 4-etilo, 68 mg (1,97 mmoles) del NaH (al 55% en aceite) y 0,3 g (2,12 mmoles) de yodometano en 10 ml de DMF. Se añade agua y se concentra la mezcla a sequedad. Se disuelve el residuo en THF y agua, se le añaden 0,254 g (6 mmoles) del $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la concentración se somete el residuo a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico y después de la concentración de las fracciones que contienen producto se obtienen 49,7 mg (13%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 258,1 [(M-H)].

paso 3:

(4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-metoxi-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato



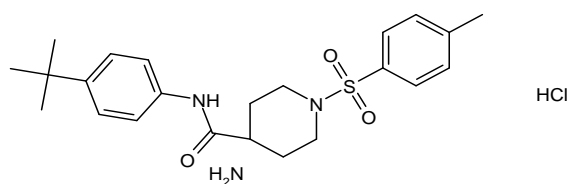
Se agita a temperatura ambiente durante 3 h una mezcla de 49,7 mg (0,192 mmoles) del 4-metoxi-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-tert-butilo, 87 mg (0,23 mmoles) del HATU, 74 mg (0,575 mmoles) de la DIPEA, 32,8 mg (0,22 mmoles) de la 4-tert-butilanilina y 3 ml de DMF y se concentra a sequedad. Se emplea el producto en bruto (62 mg) para el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 391,3 [(M+H) $^+$]. Se añade 1 ml de DCM y 1,19 ml de HCl 4N en dioxano y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtra el precipitado, se concentra el líquido filtrado a sequedad y se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 291,1 [(M+H) $^+$].

paso 4:

Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de 25,5 mg (0,078 mmoles) del clorhidrato de la (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-metoxi-piperidina-4-carboxílico, 21,4 mg (0,1 mmoles) del cloruro de 2-clorobenzenosulfonilo, 39,4 mg (0,39 mmoles) del NEt_3 y 1,5 ml de DCM. Se concentra la mezcla y se somete a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico y después de la concentración de las fracciones que contienen producto se obtienen 20,2 mg (56%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e): 465,2 [(M+H) $^+$].

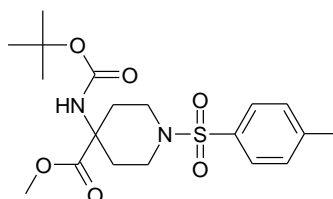
Ejemplo 77

(4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato



paso 1:

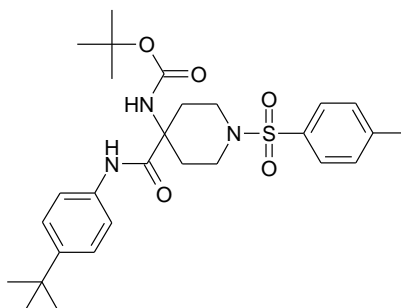
4-tert-butoxicarbonilamino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de metilo



- 5 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 0,5 g (1,936 mmoles) del 4-tert-butoxicarbonil-amino-piperidina-4-carboxilato de metilo, 0,387 g (2,03 mmoles) del cloruro de p-toluenosulfonilo, 0,587 g (5,8 mmoles) del NEt_3 y 6 ml de DCM. Se añaden el DCM y una solución acuosa de NaHCO_3 , se separa la fase orgánica y se seca con MgSO_4 . Después de la concentración se seca el residuo con alto vacío y se emplea sin más purificación.
- 10 Se obtienen 0,796 g (95%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e): 413,2 [(M+H)⁺].

paso 2:

[4-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo



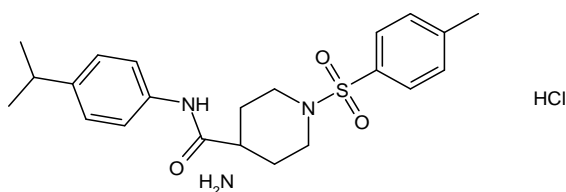
- 15 Se agita a 45°C durante 1,5 h una mezcla de 0,493 g (1,195 mmoles) del 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de metilo, 0,478 ml de una solución acuosa de KOH 5N y una mezcla de metanol, THF y agua. Se acidifica la mezcla con ácido acético y se concentra a sequedad. Se recoge el residuo en 2 ml de DMF, se le añaden 28,7 mg (0,154 mmoles) del EDCI, 18,8 mg (0,309 mmoles) de la DMAP y 23 mg (0,154 mmoles) de la 4-tert-butil-anilina y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentra la mezcla a sequedad y se somete a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico y después de la concentración de las fracciones que contienen producto se obtienen 7,9 mg (10%) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 530,2 [(M+H)⁺].
- 20

paso 3:

- 25 Se agita a 60°C durante una noche una mezcla de 7,9 mg (0,015 mmoles) del [4-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 0,15 ml de HCl (4N) en dioxano. Se añade el éter de dietilo, se filtra el precipitado, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose 4,5 mg (65%) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 430,3 [(M+H)⁺].

30 Ejemplo 78

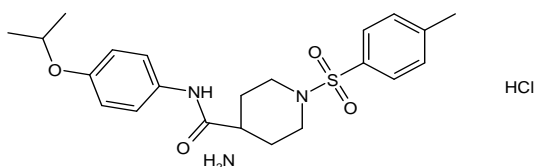
(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato



- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato (ejemplo 77), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 77, paso 2) y de la 4-isopropil-anilina con la posterior eliminación del grupo Boc con HCl. EM (m/e): 416,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 79

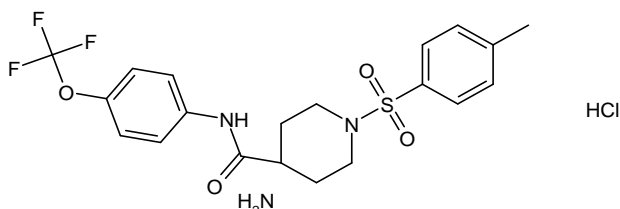
(4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato



- 10 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato (ejemplo 77), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 77, paso 2) y la 4-isopropoxi-anilina con la posterior eliminación del grupo Boc con HCl. EM (m/e): 432,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 80

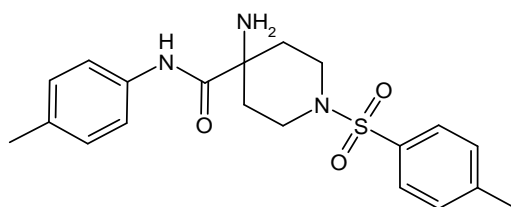
(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato



- 20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato (ejemplo 77), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 77, paso 2) y la 4-trifluorometoxi-anilina con la posterior eliminación del grupo Boc con HCl. EM (m/e): 458,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 81

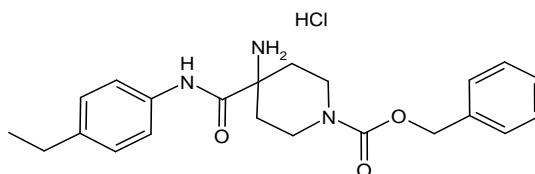
(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



- 25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato (ejemplo 77), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 77, paso 2) y la 4-etil-anilina con la posterior eliminación del grupo Boc con HCl. Se purifica el compuesto con HPLC preparativa en fase inversa.
- 30 EM (m/e): 402,4 [(M+H)⁺].

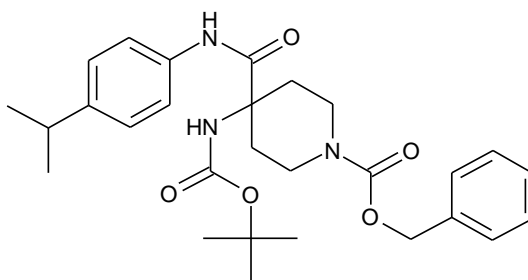
Ejemplo 82

4-amino-4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de bencilo; clorhidrato



paso 1:

5 4-tert-butoxycarbonylamino-4-(4-isopropil-fenil-carbamoil)-piperidina-1-carboxilato de bencilo



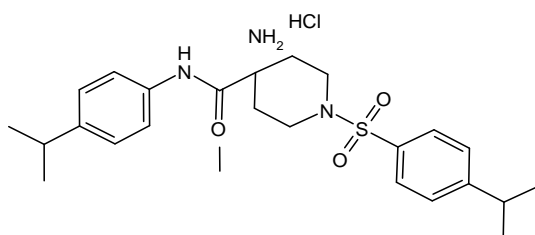
Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 3,78 g (10 mmoles) del 4-tert-butoxycarbonylamino-piperidina-1,4-dicarboxilato de monobencilo (producto comercial), 1,76 g (13 mmoles) de la 4-isopropil-anilina (producto comercial), 2,1 g (11 mmoles) del EDCI, 1,36 g (11 mmoles) de la DMAP y 50 ml de THF. Se concentra la mezcla y se le añade acetato de etilo y agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se reúnen las fracciones orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente formado por acetato de etilo y hexano y se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 2,85 g (57%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 496,3 [(M+H)⁺].

15 paso 2:

De modo similar al procedimiento descrito para la eliminación del grupo Boc (ejemplo 77, paso 3) se elimina el grupo protector con HCl en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos. EM (m/e): 396,2 [(M+H)⁺].

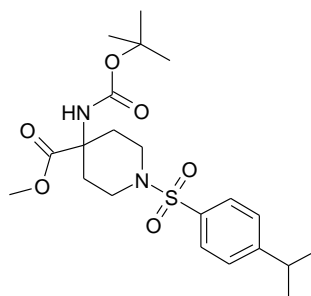
20 Ejemplo 83

(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-iso-propil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato



paso 1:

4-tert-butoxycarbonylamino-1-(4-isopropil-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de metilo

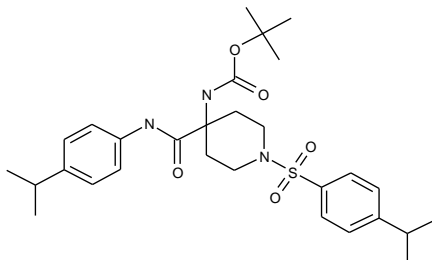


25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 4-tert-butoxycarbonylamino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de metilo (ejemplo 77, paso 1) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-tert-butoxi-

carbonilamino-piperidina-4-carboxilato de metilo (producto comercial) y el cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (producto comercial). EM (m/e): 441,2 [(M+H)⁺].

paso 2:

5 [1-(4-isopropil-bencenosulfonil)-4-(4-isopropil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo



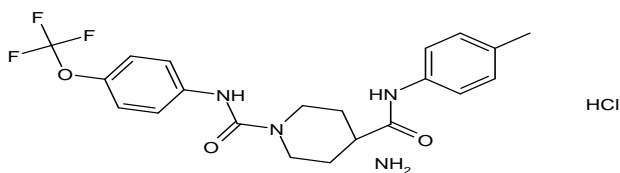
10 De modo similar al procedimiento de síntesis del [4-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo (ejemplo 77, paso 2) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(4-isopropil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxilato de metilo por descomposición del grupo funcional éster con KOH y posterior condensación con la 4-isopropil-anilina (producto comercial) para formar la amida. EM (m/e): 544,3 [(M+H)⁺].

paso 3:

15 De manera similar al procedimiento descrito para la eliminación del grupo Boc (ejemplo 77, paso 3) se elimina el grupo protector con HCl en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 444,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 84

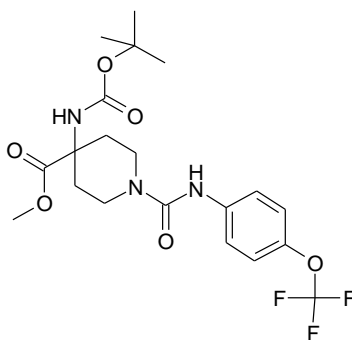
4-p-tolilamida y 1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato



20

paso 1:

4-tert-butoxicarbonilamino-1-(4-trifluorometoxi-fenil-carbamoil)-piperidina-4-carboxilato de metilo

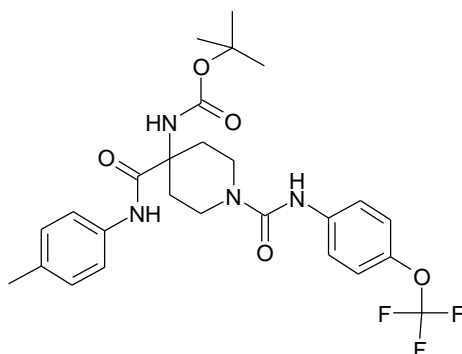


25

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de metilo (ejemplo 77, paso 1) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-tert-butoxicarbonilamino-piperidina-4-carboxilato de metilo (producto comercial) y el isocianato del 4-(trifluorometoxi)fenilo (producto comercial). EM (m/e): 462,2 [(M+H)⁺].

paso 2:

30 [4-p-tolilcarbamoil-1-(4-trifluorometoxi-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo



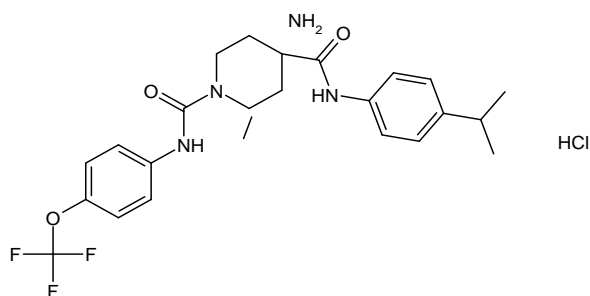
De modo similar al procedimiento de síntesis del [4-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-
 5 carbamato de tert-butilo (ejemplo 77, paso 2), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-tert-butoxi-
 carbonilamino-1-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-4-carboxilato de metilo por descomposición del grupo
 funcional éster con KOH y posterior condensación con la 4-metil-anilina (producto comercial) para formar la amida.
 EM (m/e): 537,3 [(M+H)⁺].

paso 3:

De manera similar al procedimiento descrito para la eliminación del grupo Boc (ejemplo 77, paso 3) se elimina el
 10 grupo protector con HCl en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e):
 437,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 85

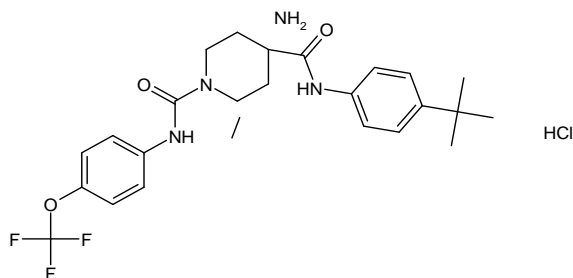
15 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] y 1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clor-
 hidrato



De modo similar al procedimiento de síntesis del [4-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-
 20 carbamato de tert-butilo (ejemplo 77, paso 2), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-tert-butoxi-
 carbonilamino-1-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-4-carboxilato de metilo por descomposición del grupo
 funcional éster con KOH, posterior condensación con la 4-isopropil-anilina (producto comercial) para formar la amida
 y posterior eliminación del grupo protector con HCl en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e):
 465,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 86

25 4-[(4-tert-butil-fenil)-amida] y 1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clor-
 hidrato



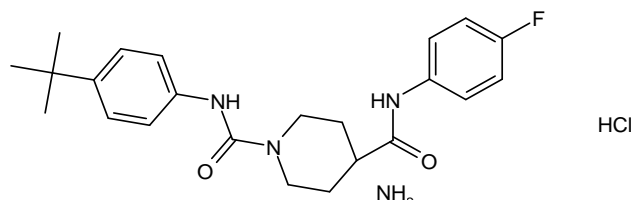
De modo similar al procedimiento de síntesis del [4-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-
 carbamato de tert-butilo (ejemplo 77, paso 2), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-tert-butoxi-

carbonilamino-1-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-4-carboxilato de metilo por descomposición del grupo funcional éster con KOH, posterior condensación con la 4-tert-butil-anilina (producto comercial) para formar la amida y posterior eliminación del grupo protector con HCl en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 479,2 [(M+H)⁺].

5

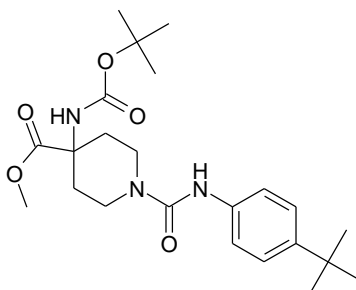
Ejemplo 87

1-[(4-tert-butil-fenil)-amida] y 4-[(4-fluor-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato



paso 1:

10 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(4-tert-butil-fenil-carbamoil)-piperidina-4-carboxilato de metilo

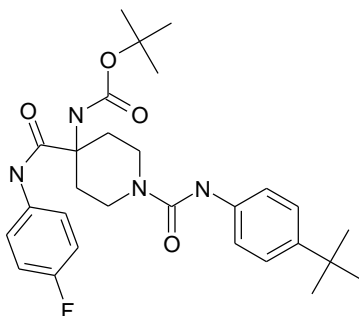


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxilato de metilo (ejemplo 77, paso 1), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-tert-butoxicarbonilamino-piperidina-4-carboxilato de metilo (producto comercial) y el isocianato de fenilo y 4-tert-butilo (producto comercial). EM (m/e): 434,4 [(M+H)⁺].

15

paso 2:

[1-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-4-(4-fluor-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamoato de tert-butilo



20 De modo similar al procedimiento de síntesis del [4-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidin-4-il]-carbamoato de tert-butilo (ejemplo 77, paso 2), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-piperidina-4-carboxilato de metilo por descomposición del grupo funcional éster con KOH y la siguiente condensación de la amida con 4-fluor-anilina (producto comercial). EM (m/e): 514,6 [(M+H)⁺].

25

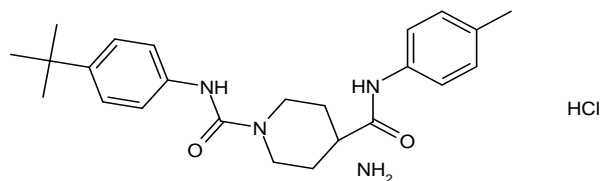
paso 3:

De modo similar al procedimiento descrito para la eliminación del grupo Boc (ejemplo 77, paso 3) se elimina el grupo protector con HCl en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 413,3 [(M+H)⁺].

30

Ejemplo 88

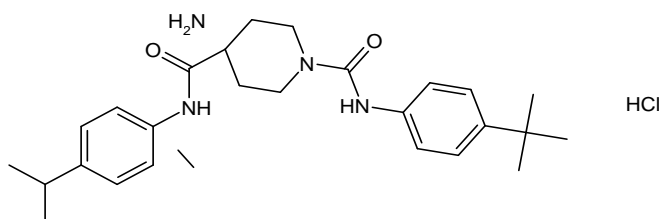
1-[(4-tert-butil-fenil)-amida] y 4-p-tolilamida del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato



De modo similar al procedimiento de síntesis del [4-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo (ejemplo 77, paso 2), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-tert-butoxi-carbonilamino-1-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-piperidina-4-carboxilato de metilo por descomposición del grupo funcional éster con KOH, posterior condensación con la 4-metil-anilina (producto comercial) para formar la amida y posterior eliminación del grupo protector con HCl en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 409,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 89

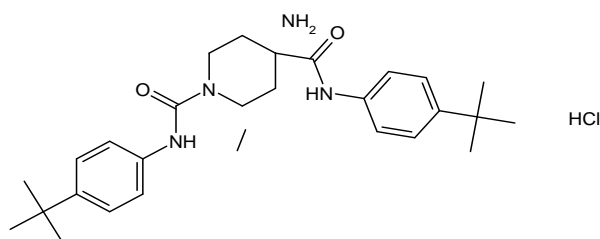
1-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato



De modo similar al procedimiento de síntesis del [4-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo (ejemplo 77, paso 2) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-tert-butoxi-carbonilamino-1-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-piperidina-4-carboxilato de metilo por descomposición del grupo funcional éster con KOH, posterior condensación con la 4-isopropil-anilina (producto comercial) para formar la amida y posterior eliminación del grupo protector con HCl en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 437,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 90

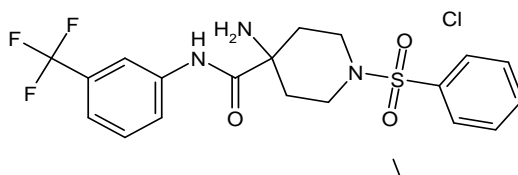
bis-[(4-tert-butil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato



De modo similar al procedimiento de síntesis del [4-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo (ejemplo 77, paso 2), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-tert-butoxi-carbonilamino-1-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-piperidina-4-carboxilato de metilo por descomposición del grupo funcional éster con KOH, posterior condensación con la 4-tert-butil-anilina (producto comercial) para formar la amida y posterior eliminación del grupo protector con HCl en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 451,3 [(M+H)⁺].

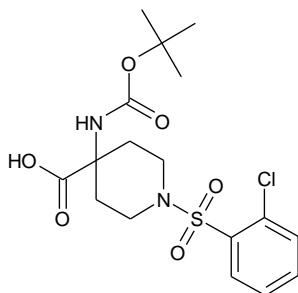
Ejemplo 91

(3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico



paso 1:

ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



5 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 2 g (7,8 mmoles) del 4-tert-butoxicarbonilamino-piperidina-4-carboxilato de metilo, 1,72 g (8,1 mmoles) del cloruro de 2-clorobencenosulfonyl, 2,36 g (23 mmoles) del NEt_3 y 30 ml de DCM. Se le añaden el DCM y una solución acuosa de NaHCO_3 , se seca la fase orgánica con MgSO_4 y se concentra. Se emplea el éster (EM (m/e): 433,3 [(M+H)⁺]) sin más purificación. Se disuelven 3 g del producto en bruto en metanol, se les añaden 2,7 ml de una solución acuosa (5M) de KOH, 30 ml de agua y 10 ml de THF y se agita la mezcla a 55°C durante 5 h. Se eliminan los disolventes orgánicos con vacío y se añade ácido acético. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con MgSO_4 y se concentran, obteniéndose 2,87 g del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e): 419,1 [(M+H)⁺].

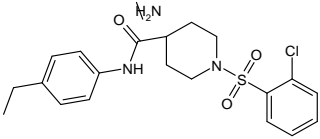
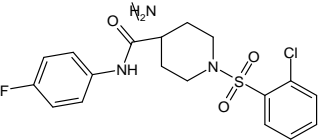
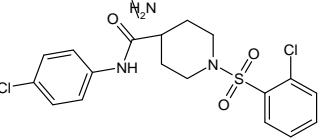
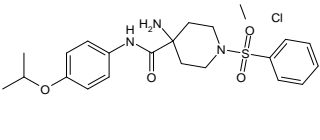
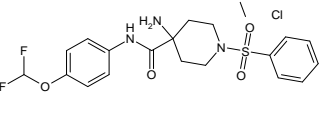
15 paso 2:

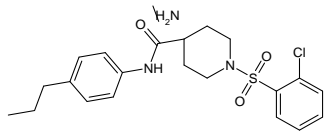
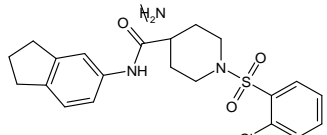
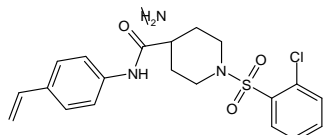
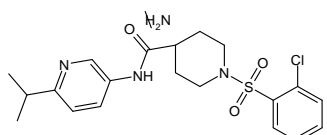
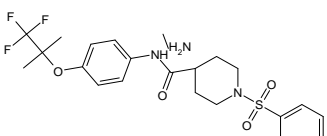
De modo similar al procedimiento de síntesis del [4-(4-tert-butil-fenilcarbamoil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo (ejemplo 77, paso 2), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico por condensación con la 3-trifluormetil-anilina (producto comercial) para formar la amida, posterior eliminación del grupo protector con HCl en dioxano y purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt_3 , obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 462,1 [(M+H)⁺].

25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (3-trifluormetil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 91), se obtienen otros derivados de piperidina por condensación con los correspondientes materiales de partida, que se mencionan en la tabla, para formar la amida. El grupo Boc se elimina del modo descrito previamente. En la tabla 2 se recogen los compuestos de los ejemplos de 92 a 105.

Tabla 2

ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
92		(3-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico 422,1	ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico y 3-etil-fenilamina (producto comercial)

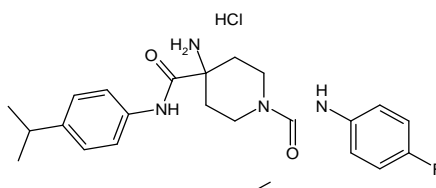
ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
93		(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico 422,1	ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico y 4-etil-fenilamina (producto comercial)
94		(4-fluor-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico 412,1	ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico y 4-fluor-fenilamina (producto comercial)
95		(4-cloro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico 428,1	ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico y 4-cloro-fenilamina (producto comercial)
96		(4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico 452,2	ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico y 4-isopropoxi-fenilamina (producto comercial)
97		(4-difluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico 460,1	ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico y 4-difluormetoxi-fenilamina (producto comercial)

ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
98		<p>(4-propil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>436,2</p>	<p>ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico y 4-propil-fenilamina (producto comercial)</p>
99		<p>indan-5-il-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>434,1</p>	<p>ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico e indan-5-ilamina (producto comercial)</p>
100		<p>(4-vinil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>452,2</p>	<p>ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico y 4-vinil-fenilamina (producto comercial)</p>
101		<p>(6-isopropil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>437,1</p>	<p>ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico y 6-isopropil-piridin-3-ilamina (producto comercial)</p>
102		<p>[4-(2,2,2-tri-fluor-1,1-di-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>520,2</p>	<p>ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico y 4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-fenilamina (producto comercial)</p>

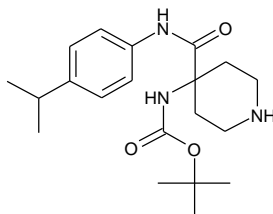
ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
103		(4-trifluor-metoxi-fenil)- amida del ácido 4- amino-1-(2-cloro- bencenosulfonil)- piperidina-4-carboxílico 478,1	ácido 4-tert- butoxicarbonilamino-1- (2-cloro- bencenosulfonil)- piperidina-4-carboxílico y 4-trifluormetoxi- fenilamina (producto comercial)
104		(4-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2- cloro-bencenosulfonil)- piperidina-4-carboxílico 450,2	ácido 4-tert- butoxicarbonilamino-1- (2-cloro- bencenosulfonil)- piperidina-4-carboxílico y 4-butil-fenilamina (producto comercial)
105		[4-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)- fenil]-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro- benceno-sulfonil)- piperidina-4-carboxílico 492,2	ácido 4-tert- butoxicarbonilamino-1- (2-cloro- bencenosulfonil)- piperidina-4-carboxílico y 4-(2,2,2-trifluor-etil)- fenilamina (producto comercial)

Ejemplo 106

1-[(4-fluor-fenil)-amida] y 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato



5 paso 1:
[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo

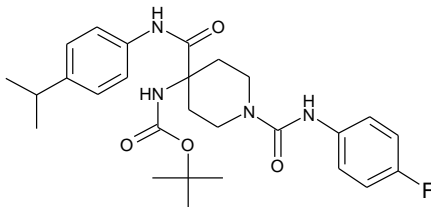


10 Se hidrogena con H₂ con Pd (al 10%) sobre C a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de 2,84 g (6 mmoles) del 4-tert-butoxicarbonilamino-4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de bencilo (ejemplo 82, paso 1)

en 80 ml de metanol. Se filtra la mezcla y se concentra a sequedad, obteniéndose 1,94 g (94%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales blanco mate. EM (m/e): 362,4 [(M+H)⁺].

paso 2:

- 5 [1-(4-fluor-fenilcarbamoil)-4-(4-isopropil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo



- 10 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 36 mg (0,1 mmoles) del [4-(4-isopropil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo, 16,5 mg (0,12 mmoles) del isocianato del 4-fluorfenilo y 32 mg (0,31 mmoles) de la NEt₃ en 1 ml de DCM. Después concentrar a sequedad, se somete el residuo a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y HCOOH. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 38,5 mg (77%) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 499,3 [(M+H)⁺].

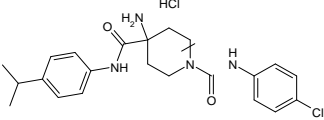
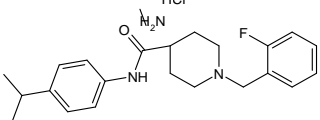
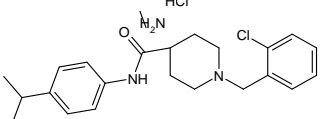
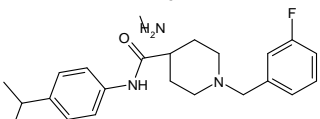
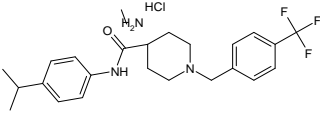
paso 3:

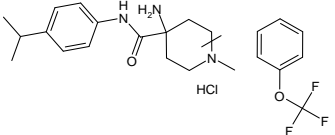
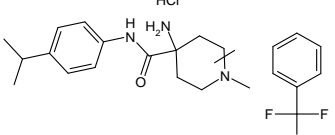
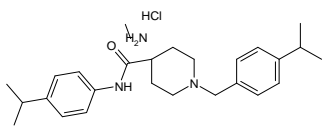
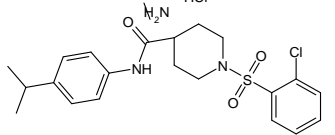
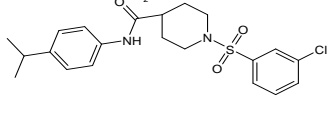
- 15 De modo similar al procedimiento descrito para la eliminación del grupo Boc (ejemplo 77, paso 3), se elimina el grupo protector con HCl en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 399,2 [(M+H)⁺].

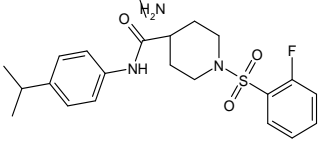
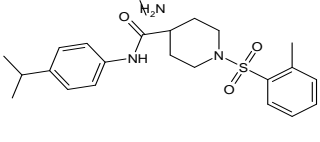
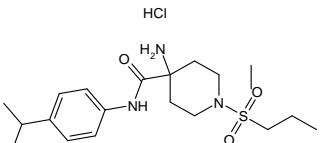
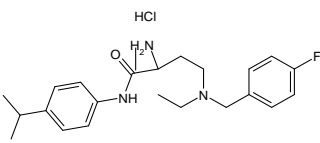
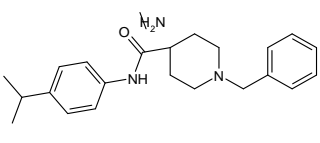
- 20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del clorhidrato de la 1-[(4-fluor-fenil)-amida] y la 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico (ejemplo 106), se han sintetizado otros derivados de la piperidina a partir de sus respectivos materiales iniciales que se mencionan en la tabla 3. La eliminación del grupo Boc se lleva a cabo de modo similar a los procedimientos descritos anteriormente. En los casos en los que los compuestos finales se obtengan en forma de cristales (sales clorhidrato), se filtran los compuestos, se lavan con éter de dietilo y se secan. En los demás casos se concentran las mezclas y se purifican los residuos por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y con NEt₃ o HCOOH. Se concentran las fracciones que contienen producto. En la tabla 3 se recogen los productos finales, que abarcan los
- 25 compuestos de los ejemplos de 107 a 131.

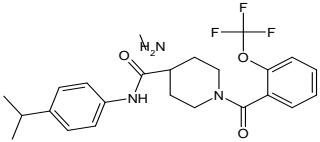
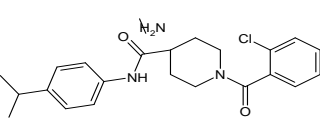
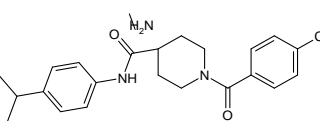
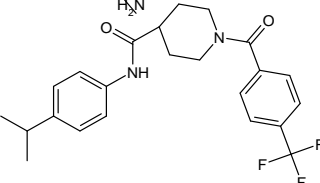
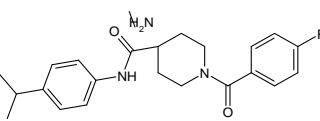
Tabla 3

ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
107		bis-[(4-isopropil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato 423,3	[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 1-isocianato-4-isopropil-benceno (producto comercial)

ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
108		<p>1-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(4-iso-propil-fenil)- amida] del ácido 4- amino-piperidina-1,4- dicarboxílico; clorhidra- to</p> <p>415,3</p>	<p>[4-(4-isopropil- fenilcarbamoil)-piperidin-4- il]-carbamato de tert-butilo y 1-cloro-4-iso-cianato- benceno (producto comer- cial)</p>
109		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2- fluor-bencil)-piperidina- 4-carboxílico; clorhidra- to</p> <p>370,2</p>	<p>[4-(4-isopropil- fenilcarbamoil)-piperidin-4- il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-2-fluor- benceno (producto comer- cial)</p>
110		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2- cloro-bencil)-piperidina- 4-carboxílico; clorhidra- to</p> <p>386,2</p>	<p>[4-(4-isopropil- fenilcarbamoil)-piperidin-4- il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-2-cloro- benceno (producto comer- cial)</p>
111		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(3- fluor-bencil)-piperidina- 4-carboxílico; clorhidra- to</p> <p>370,3</p>	<p>[4-(4-isopropil- fenilcarbamoil)-piperidin-4- il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-3-fluor- benceno (producto comer- cial)</p>
112		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4- trifluormetil-bencil)- piperidina-4- carboxílico; clorhidrato</p> <p>420,2</p>	<p>[4-(4-isopropil- fenilcarbamoil)-piperidin-4- il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-4-trifluormetil- benceno (producto comer- cial)</p>

ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
113		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluormetoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato</p> <p>436,3</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-2-trifluormetoxi-benceno (producto comercial)</p>
114		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluormetil-bencil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato</p> <p>420,2</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-2-trifluormetil-benceno (producto comercial)</p>
115		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-isopropil-bencil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato</p> <p>394,3</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-4-isopropil-benceno (producto comercial)</p>
116		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato</p> <p>436,2</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-cloro-benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>
117		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(3-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>436,3</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 3-cloro-benceno-sulfonilo cloruro (producto comercial)</p>

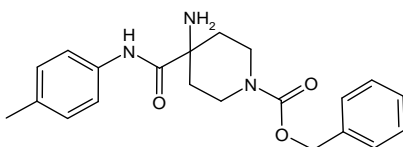
ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
118		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-fluor-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>420,2</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-fluor-benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>
119		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>416,3</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-metil-benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>
120		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato</p> <p>382,4</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-metil-propano-1-sulfonilo (producto comercial)</p>
121		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-fluor-bencil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato</p> <p>370,2</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-4-fluor-benceno (producto comercial)</p>
122		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-bencil-piperidina-4-carboxílico</p> <p>352,4</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y bromometil-benceno (producto comercial)</p>

ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
123		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluorometoxi-benzoil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>450,2</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-trifluorometoxi-benzoílo (producto comercial)</p>
124		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>400,1</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-cloro-benzoílo (producto comercial)</p>
125		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>400,1</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 4-cloro-benzoílo (producto comercial)</p>
126		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-trifluorometil-benzoil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>434,4</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 4-trifluorometil-benzoílo (producto comercial)</p>
127		<p>(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-fluor-benzoil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>384,2</p>	<p>[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 4-fluor-benzoílo (producto comercial)</p>

ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
128		(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(3-metil-butiril)-piperidina-4-carboxílico 346,2	[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 3-metil-butirilo (producto comercial)
129		(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-metil-pentanoil)-piperidina-4-carboxílico 360,4	[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 4-metil-pentanoilo (producto comercial)
130		(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-piperidina-4-carboxílico 435,2	[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 6-trifluormetil-nicotinoilo (producto comercial)
131		(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-4-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico 504,1	[4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-cloro-4-trifluormetil-benceno-sulfonilo (producto comercial)

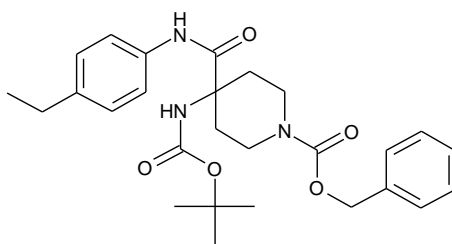
Ejemplo 132

4-amino-4-(4-etil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de bencilo



paso 1:

5 4-tert-butoxicarbonilamino-4-(4-etil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de bencilo



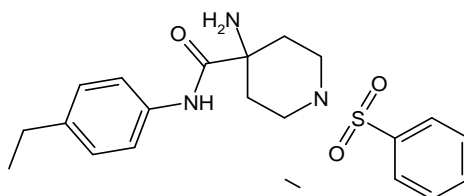
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 4-tert-butoxicarbonilamino-4-(4-isopropil-fenil-carbamoyl)-piperidina-1-carboxilato de bencilo (ejemplo 82, paso 1), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-tert-butoxicarbonilamino-piperidina-1,4-dicarboxilato de monobencilo (producto comercial) y la 4-etilfenilamina. EM (m/e): 482,4 [(M+H)⁺].

Paso 2:

De modo similar al procedimiento descrito para la eliminación del grupo Boc (ejemplo 77, paso 3), se elimina el grupo Boc con HCl en dioxano y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos. EM (m/e): 382,4 [(M+H)⁺].

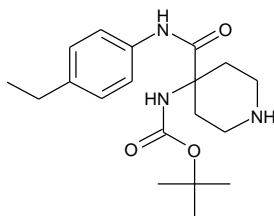
Ejemplo 133

(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-benceno-sulfonil-piperidina-4-carboxílico



15 paso 1:

[4-(4-etil-fenilcarbamoyl)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo



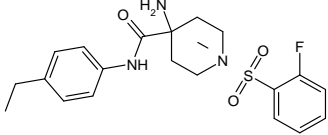
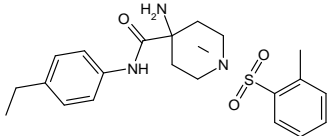
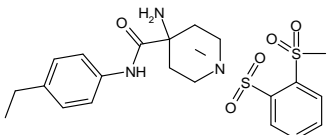
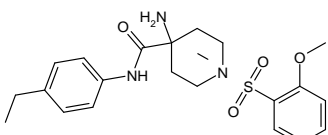
20 Se hidrogena con una presión de H₂ de 1 bar con 290 mg de Pd (al 10%) sobre C a temperatura ambiente durante 2 h una solución de 2,86 g (5,9 mmoles) del 4-tert-butoxicarbonil-amino-4-(4-etil-fenilcarbamoyl)-piperidina-1-carboxilato de bencilo (ejemplo 132, paso 1) en 70 ml de metanol. Después filtrar se concentra el líquido filtrado a sequedad y se seca con alto vacío, obteniéndose 2,05 g (99%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e): 348,3 [(M+H)⁺].

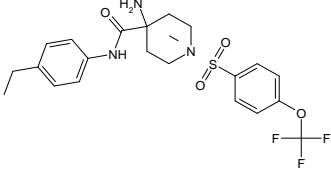
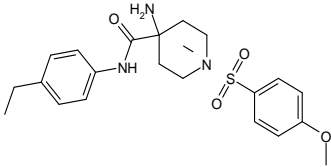
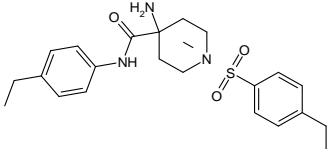
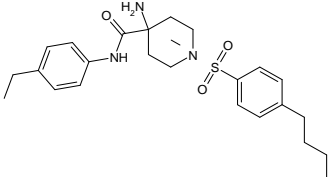
25 paso 2:

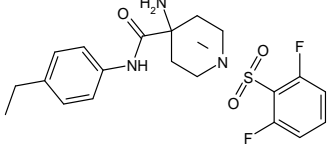
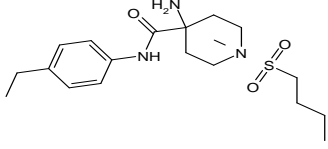
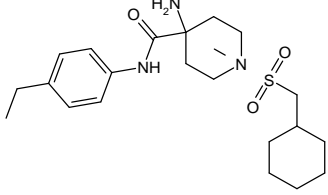
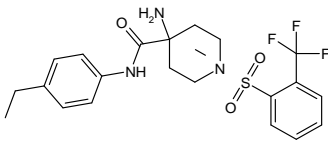
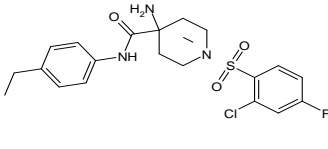
Se agita a temperatura ambiente durante 1-1,5 h una mezcla de 29,8 mg (0,086 mmoles) del [4-(4-etil-fenil-carbamoyl)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo, 16,8 mg (0,095 mmoles) de cloruro de bencenosulfonilo, 17 mg (0,172 mmoles) de NEt₃ y 1 ml de DCM. Se le añaden 0,216 ml de HCl (4N en dioxano) y se calienta la mezcla a 45°C durante una noche. Se concentra, se somete el residuo a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃ y se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 5,2 mg (9%) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 388,2 [(M+H)⁺].

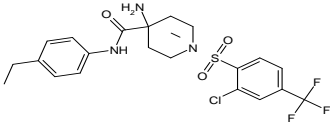
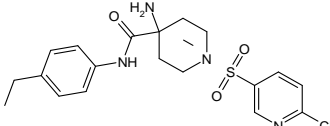
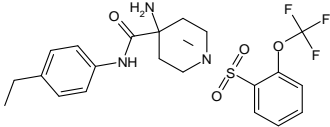
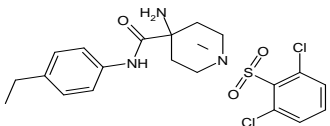
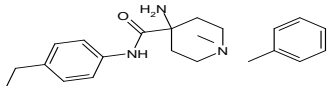
35 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-benceno-sulfonil-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 133), se obtienen otros derivados de piperidina a partir de los correspondientes materiales de partida que se mencionan en la tabla 4. En la tabla 4 se recogen los compuestos de los ejemplos 134-159.

Tabla 4

ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
134		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-fluor-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>406,2</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-fluor-bencenosulfonilo (producto comercial)</p>
135		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>402,2</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo (producto comercial)</p>
136		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-metanosulfonil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>466,3</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-metanosulfonil-bencenosulfonilo (producto comercial)</p>
137		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>418,2</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-metoxi-benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>

ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
138		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-trifluormetoxi-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>472,3</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 4-trifluormetoxi-bencenosulfonyl (producto comercial)</p>
139		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-metoxi-benceno-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>418,2</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 4-metoxi-benceno-sulfonyl (producto comercial)</p>
140		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-etil-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>416,3</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 4-etil-bencenosulfonyl (producto comercial)</p>
141		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-butil-benceno-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>444,3</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 4-butil-bencenosulfonyl (producto comercial)</p>

ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
142		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2,6-difluor-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>424,2</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2,6-difluor-benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>
143		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(butano-1-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>368,2</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de butano-1-sulfonilo (producto comercial)</p>
144		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-ciclohexilmetanosulfonil-piperidina-4-carboxílico</p> <p>408,3</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de ciclohexil-metano-sulfonilo (producto comercial)</p>
145		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>456,3</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-trifluorometil-benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>
146		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>440,2</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-cloro-4-fluor-benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>

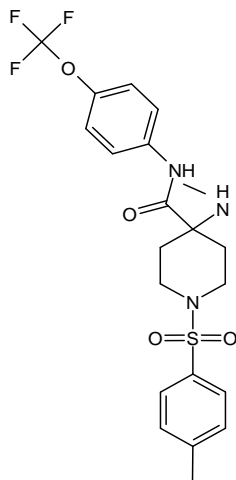
ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
147		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-4-trifluorometil-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>490,2</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonilo (producto comercial)</p>
148		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(6-cloro-piridina-3-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>423,2</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 6-cloro-piridina-3-sulfonilo (producto comercial)</p>
149		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>472,2</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2-trifluorometoxi-bencenosulfonilo (producto comercial)</p>
150		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2,6-dicloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico</p> <p>456,2</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y cloruro de 2,6-dicloro-benceno-sulfonilo (producto comercial)</p>
151		<p>(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-bencil-piperidina-4-carboxílico</p> <p>338,3</p>	<p>[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y bromometil-benceno (producto comercial)</p>

ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
152		(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-metil-bencil)-piperidina-4-carboxílico 352,4	[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-2-metil-benceno (producto comercial)
153		(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-fluor-bencil)-piperidina-4-carboxílico 356,3	[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-2-fluor-benceno (producto comercial)
154		(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencil)-piperidina-4-carboxílico 372,2	[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-2-cloro-benceno (producto comercial)
155		(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-difluorometoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico 404,3	[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-2-difluorometoxi-benceno (producto comercial)
156		(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluorometoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico 422,2	[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-2-trifluorometoxi-benceno (producto comercial)

ej.	estructura	nombre químico	materiales de partida
157		(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluorometil-bencil)-piperidina-4-carboxílico 406,4	[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-2-trifluorometil-benceno (producto comercial)
158		(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-isopropil-bencil)-piperidina-4-carboxílico 380,5	[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y 1-bromometil-4-isopropil-benceno (producto comercial)
159		(4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-benzhidril-piperidina-4-carboxílico 414,3	[4-(4-etil-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-carbamato de tert-butilo y bromodifenilmetano (producto comercial)

Ejemplo 160

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-metilamino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



5 Se calienta a 40°C durante 1,5 h una mezcla de 42 mg (0,08 mmoles) del clorhidrato de la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 80), 96 mg (0,68 mmoles) de yoduro de metilo, 17,6 mg (0,128 mmoles) de carbonato potásico y 2 ml de DMF. Se filtra la mezcla, se somete el líquido filtrado a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua

y NEt_3 y se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 9,6 mg (24%) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 472,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo A

5 Puede utilizarse de manera de por sí conocida un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo para la fabricación de tabletas de la composición siguiente:

		<u>por tableta</u>
	ingrediente activo	200 mg
	celulosa microcristalina	155 mg
10	almidón de maíz	25 mg
	talco	25 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg

		425 mg

15 Ejemplo B

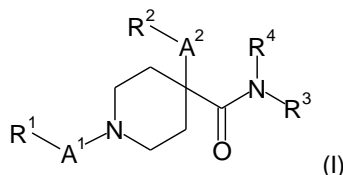
Puede utilizarse de manera de por sí conocida un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo para la fabricación de cápsulas de la siguiente composición:

		<u>por cápsula</u>
	ingrediente activo	100,0 mg
20	almidón de maíz	20,0 mg
	lactosa	95,0 mg
	talco	4,5 mg
	estearato magnésico	0,5 mg

25		220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



5 en la que

R¹ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, tiofenilo, tiofenilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, benciloxi, benciloxi sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidilo o pirimidilo sustituido, dichos tiofenilo sustituido, fenilo sustituido, benciloxi sustituido, piridinilo sustituido y pirimidilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, halo-

10 alquilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo y cicloalquilsulfonilo;

R² es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R³ es indanilo, indanilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidilo, pirimidilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido, dichos indanilo sustituido, piridinilo sustituido y pirimidilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, halo-

15 alquilo, haloalcoxi y alqueno, y dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido por un sustituyente elegido entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi y alqueno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

uno de R⁵ y R⁶ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo y cicloalquilsul-

20 fonilo;

R⁷ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, pero en el caso de que R¹ sea benciloxi, entonces tanto R² como R⁷ son hidrógeno;

A¹ es carbonilo, -S(O)₂-, -NHC(O)- o -CR⁵R⁶-;

25 A² es -O- o -NR⁷-;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que se excluyan la (3-trifluormetil-fenil)-amida del ácido 1-bencil-4-dimetilamino-piperidina-4-carboxílico y la fenilamida del ácido 4-dimetilamino-1-isopropil-piperidina-4-carboxílico.

30 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R¹ es fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno y haloalcoxi.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R¹ es 2-metilfenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorfenilo o 2-trifluorometoxifenilo.

35 4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R³ es fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido por un sustituyente elegido entre alquilo, halógeno, alcoxi, haloalcoxi y alqueno.

40 5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R³ es fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido en la posición 4 por un sustituyente elegido entre alquilo, alcoxi y haloalcoxi.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que A¹ es -S(O)₂- o -CR⁵R⁶-.

45 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que A¹ es -S(O)₂-.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que tanto R⁵ como R⁶ son hidrógeno.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que A² es -NR⁷-.

50 10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, elegidos entre:

(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;

(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;

(4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;

55 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-dimetil-butiril)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;

(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;

4-[(4-isopropil-fenil)-amida] 1-[(4-trifluormetil-fenil)-amida] del ácido 4-hidroxi-piperidina-1,4-dicarboxílico;

(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;

(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;

- etil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 etil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-fluor-bencenosulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-metoxi-piperidina-4-carboxílico;
 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 5 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 10 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 4-amino-4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de bencilo;
 4-amino-4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de bencilo; clorhidrato;
 15 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-isopropil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-isopropil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 4-p-tolilamida 1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
 4-p-tolilamida 1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato;
 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] 1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
 20 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] 1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidra-
 to;
 4-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
 4-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidra-
 to;
 25 1-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 4-[(4-fluor-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
 1-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 4-[(4-fluor-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato;
 1-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 4-p-tolilamida del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
 1-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 4-p-tolilamida del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato;
 1-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
 30 1-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato;
 bis-[(4-tert-butil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
 bis-[(4-tert-butil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato;
 (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (3-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 35 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-fluor-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-cloro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 40 (4-propil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 indan-5-ilamida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-vinil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (6-isopropil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 [4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 45 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 [4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 1-[(4-fluor-fenil)-amida] 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
 1-[(4-fluor-fenil)-amida] 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato;
 50 bis-[(4-isopropil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
 bis-[(4-isopropil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato;
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico;
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(4-isopropil-fenil)-amida] del ácido 4-amino-piperidina-1,4-dicarboxílico; clorhidrato;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-fluor-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 55 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-fluor-bencil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(3-fluor-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(3-fluor-bencil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 60 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-trifluor-metil-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-trifluor-metil-bencil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluor-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluor-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluor-metil-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 65 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluor-metil-bencil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;

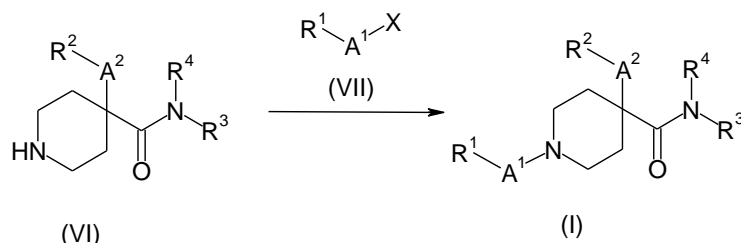
- (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-isopropil-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-isopropil-bencil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 5 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-fluor-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 10 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-fluor-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-fluor-bencil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-bencil-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluor-metoxi-benzoil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico;
 15 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-trifluor-metil-benzoil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-fluor-benzoil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(3-metil-butiril)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-metil-pentanoil)-piperidina-4-carboxílico;
 20 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(6-trifluor-metil-piridina-3-carbonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-4-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 4-amino-4-(4-etil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de bencilo;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-fluor-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 25 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-metanosulfonil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-trifluormetoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 30 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-etil-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-butil-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2,6-difluor-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(butano-1-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-ciclohexilmetano-sulfonil-piperidina-4-carboxílico;
 35 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-4-trifluormetil-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(6-cloro-piridina-3-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluormetoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 40 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-bencil-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-metil-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-fluor-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 45 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-difluormetoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluormetoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-trifluormetil-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(4-isopropil-bencil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-benzhidril-piperidina-4-carboxílico; y
 50 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-metilamino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, elegidos entre:
 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 55 metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico;
 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-tert-butil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 60 (4-etil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato;
 65 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-amino-1-(2-fluor-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; y

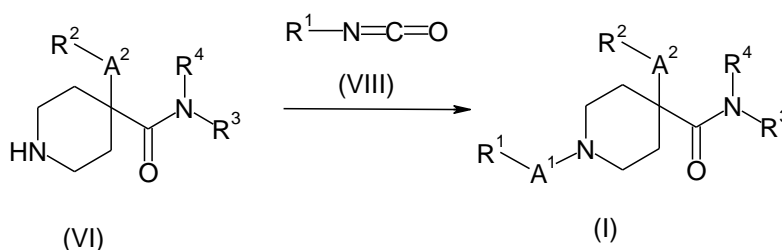
(4-etil-fenil)-amida 4-amino-1-(2-trifluorometoxi-benceno-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico.

12. Un proceso para obtener un compuesto de la fórmula (I) definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 que consiste en:

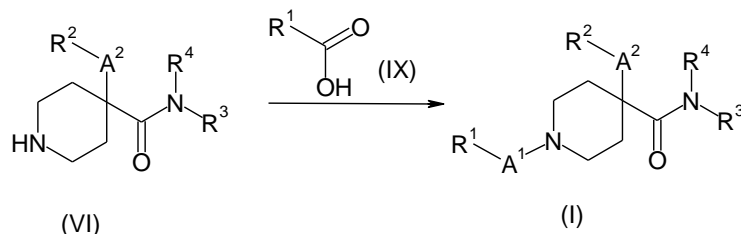
- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) en presencia de un compuesto de la fórmula (VII), en la que A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno;



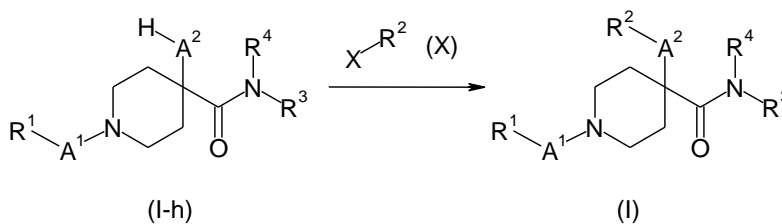
- 10 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) en presencia de un compuesto de la fórmula (VIII), en la que A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y A^1 es $-NHC(O)-$;



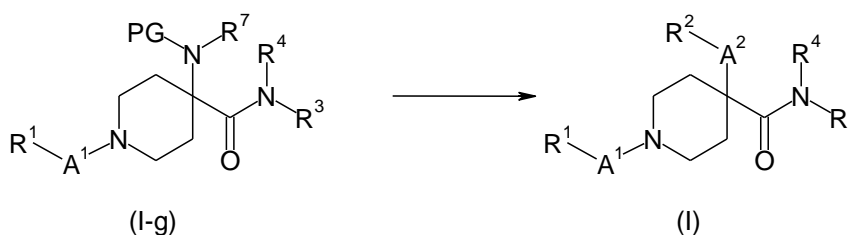
- c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) en presencia de un compuesto de la fórmula (IX), en la que A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y A^1 es carbonilo;



- 15 d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I-h) en presencia de un compuesto de la fórmula (X), en la que A^1 , A^2 , R^1 , R^3 , R^4 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, R^2 es alquilo o cicloalquilo y X es halógeno;



- 20 e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I-g) con el fin de eliminar el grupo protector (PG),



en la que A^1 , R^1 , R^3 , R^4 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, R^2 es hidrógeno, A^2 es $-NR^7-$ y PG es un grupo protector.

- 5 13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.
14. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 y un vehículo terapéuticamente inerte.