

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 143**

51 Int. Cl.:

C07D 211/56 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/4525 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2010 E 10700563 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2391603**

54 Título: **Piperidinas sustituidas por aroilamino y heteroaroilamino como inhibidores de GLYT-1**

30 Prioridad:

27.01.2009 EP 09151382

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

28.02.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOLCZEWSKI, SABINE;
PINARD, EMMANUEL y
STALDER, HENRI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

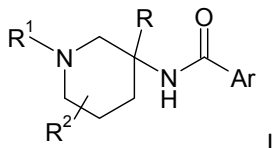
ES 2 445 143 T3

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

Piperidinas sustituidas por aroilamino y heteroarilamino como inhibidores de GLYT-1

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



en la que

10 R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, CD_3 , $-(CH_2)_n-CHO$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, en donde el cicloalquilo es un anillo saturado o parcialmente saturado o es heterocicloalquilo, elegido del grupo constituido por piperacínilo, pirrolidinilo, oxetanilo, morfolinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, dialquilo inferior, $-OCH_2-O$ -alquilo inferior o alcoxi inferior; o el anillo piperidina junto con R^2 forma un anillo espiro, elegido entre 4-aza-espiro[2.5]oct-6-ilo;

15 Ar es arilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, cicloalquilo, en donde el cicloalquilo es un anillo saturado o parcialmente saturado, alcoxi inferior, S-alquilo inferior, heteroarilo, heterocicloalquilo elegido del grupo constituido por piperacínilo, pirrolidinilo, oxetanilo, morfolinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo o por fenilo opcionalmente sustituido por R' y

20 R' es halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno, o es heteroarilo;

R es alquilo inferior, cicloalquilo, en donde el cicloalquilo es un anillo saturado o parcialmente saturado, heterocicloalquilo, elegido del grupo constituido por piperacínilo, pirrolidinilo, oxetanilo, morfolinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo, o es arilo o heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos R' ;

25 n es el número 0, 1, 2 ó 3;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica, o a su enantiómero y/o isómero óptico correspondiente.

30 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula I y a su utilización para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.

Se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y que tienen buena selectividad como inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

35 La WO 01/81308 A2 describe también derivados de piperidina que son apropiados como inhibidores de GluT1. Pero el patrón de sustitución muy específico sobre el anillo de piperidina, tal como la naturaleza del sustituyente R^1 así como la naturaleza y posición de R y Ar-C(O)-NH- se encuentra claramente fuera del alcance de los compuestos según la WO 01/81308 A2.

40 La esquizofrenia es una enfermedad neurológica devastadora y progresiva, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, por ejemplo afecto plano, trastornos de atención y retiro de la vida social y trastornos cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., *Neuron* 28, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha conducido a acciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg, R.J. y Aubrey, K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets* 5(4), 507-518, 2001; Nakazato, A. y Okuyama, S. y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* 10(1), 75-98, 2000). Esta estrategia farmacológica apenas aborda los síntomas negativos y cognitivos, que son la mejor predicción del resultado funcional (Sharma, T., *Br. J. Psychiatry* 174 (supl. 28), 44-51, 1999).

50 A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia basándose en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato debido a compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina), que son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos. De modo interesante se observa en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por la PCP incorpora los síntomas positivos y negativos, así como la disfunción cognitiva, de modo que se parece mucho a la esquizofrenia de los pacientes (Javitt, D.C. y col., *Biol. Psychiatry* 45, 668-679, 1999). Además, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 presentan anomalías de comportamiento similares a las observadas en modelos de esquizofrenia inducidos farmacológicamente, confirmando al modelo en el que la actividad reducida del receptor de NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn, A.R. y col., *Cell* 98, 427-236, 1999).

5 La neurotransmisión del glutamato, en particular la actividad de receptor de NMDA, desempeña un papel crucial en la plasticidad sináptica, en el aprendizaje y en la memoria, de modo que los receptores de NMDA parece que sirven como palanca gradual para abrir el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Hebb, D.O., *The organization of behavior*, Wiley, NY, 1949; Bliss, T.V. y Collingridge, G.L., *Nature* **361**, 31-39, 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2B de la NMDA presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior para el aprendizaje y la memoria (Tang, J.P. y col., *Nature* **401**, 63-69, 1999).

10 Por lo tanto, si un déficit de glutamato está implicado en la patofisiología de la esquizofrenia, cabría suponer que la mejora de la transmisión del glutamato, en particular mediante la activación del receptor de NMDA, producirá efectos no solo antipsicóticos, sino también de mejora cognitiva.

15 Se sabe que el aminoácido glicina tiene por lo menos dos funciones importantes en el SNC. Actúa como un aminoácido inhibitorio, fijando los receptores de glicina sensibles a la estricnina e influyen en la actividad excitante, actuando como un co-agonista esencial del glutamato para la función de receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA). El glutamato se libera de un modo dependiente de la actividad en los terminales sinápticos, mientras que la glicina está aparentemente presente en un nivel más constante y parece que modula/controla el receptor en su respuesta al glutamato.

20 Una de las vías más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor consiste en influir en su reabsorción en las sinapsis. Los transportadores neurotransmisores, cuando se eliminan los neurotransmisores del espacio extracelular, pueden controlar su vida útil extracelular y, de este modo, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov, R.R. y col., *Trends in Pharm. Sci.* **23**(8), 367-373, 2002).

25 Los transportadores de glicina, que forman parte del grupo del sodio y del cloruro de neurotransmisores transportadores, desempeñan un papel importante en la terminación de las acciones glicinérgicas post-sinápticas y en el mantenimiento de una baja concentración extracelular de glicina por reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y envolviendo procesos gliales finos.

30 Se han clonado dos genes distintos de transportadores de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que permiten obtener transportadores con una homología del ~50 % en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que surgen de un empalme alternativo y del uso de un promotor alternativo (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente se han encontrado dos de tales isoformas en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también un cierto grado de heterogeneidad. Se han identificado dos isoformas del GlyT-2 (2a y 2b) en cerebros de roedores. Se sabe que el GlyT-1 está ubicado en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene una distribución predominantemente glial y se ha encontrado no solo en zonas correspondientes a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también en zonas exteriores a los mismos, en las que se postula que intervienen en la modulación de la función del receptor del NMDA (López-Corcuera, B. y col., *Mol. Mem. Biol.* **18**, 13-20, 2001). Por lo tanto, una estrategia para mejorar la actividad de los receptores de NMDA consiste en elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores del NMDA sináptico inhibiendo el transportador de la GlyT-1 (Bergereon, R. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 15730-15734, 1998; Chen, L. y col., *J. Neurophysiol.*, **89** (2), 691-703, 2003).

35 40 45 Los inhibidores de transportadores de glicina son idóneos para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayoría de estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer, R.E. y Miller, D.J., *Exp. Opin. Ther. Patents* **11** (4), 563-572, 2001), los trastornos del ánimo psicótico, por ejemplo los trastornos depresivos graves, los trastornos de ánimo asociados con trastornos psicóticos, por ejemplo la manía o depresión aguda asociada con trastornos bipolares y los trastornos de ánimo asociados con la esquizofrenia, (Pralong, E.T. y col., *Prog. Neurobiol.* **67**, 173-202, 2002), los trastornos autistas (Carlsson, M.L., *J. Neural. Transm.* **105**, 525-535, 1998), los trastornos cognitivos, tales como demencias, incluida la demencia resultante de la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, los trastornos de memoria en animales mamíferos, incluidos los humanos, los trastornos por déficit de atención y el dolor (Armer, R.E. y Miller, D.J., *Exp. Opin. Ther. Patents* **11** (4), 563-572, 2001).

50 55 Por consiguiente, una mayor activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1 conduce a agentes que pueden tratar la psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades, en las que están alterados los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

60 65 Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula general I propiamente dichos, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores del NMDA mediante la inhibición del Glyt-1, su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según con la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o prevención de enfermedades tales como la psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que están alterados los procesos cognitivos, tales como los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, el trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

5 Además, la invención abarca todas las mezclas racémicas, todos los enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

10 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 - 4 átomos de carbono.

El término "alcoxi inferior" indica un resto alquilo, dicho resto alquilo inferior tiene el significado definido antes, pero está unido a través de un átomo de oxígeno.

15 El término "cicloalquilo" indica un anillo saturado o parcialmente saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo o cicloheptenilo. Los anillos cicloalquilo preferidos son el ciclopropilo y el ciclopentilo.

20 El término "heterocicloalquilo" indica un anillo saturado o parcialmente saturado, que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, en el que por lo menos un átomo de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo elegido entre N, S y O, por ejemplo el piperazinilo, el pirrolidinilo, el oxetanilo, el morfolinilo, el piperidinilo o el tetrahidropirranilo.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo.

25 El término "arilo" indica un resto hidrocarburo cíclico aromático monovalente, que tiene uno o más anillos fusionados, de los cuales por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, por ejemplo fenilo o naftilo.

30 El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halógeno, por ejemplo los restos siguientes: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₂Cl, CH₂CF₂CF₃, CH₂CF₂CHF₂, CF₂CHF₂CF₃, C(CH₃)₂CF₃, CH(CH₃)CF₃ o CH(CH₂F)CH₂F.

El término "alcoxi inferior sustituido por halógeno" indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un halógeno ya definido antes.

35 El término "heteroarilo" indica un resto hidrocarburo cíclico aromático, formado por uno o más anillos fusionados que contienen de 5 a 14 átomos en los anillos, con preferencia de 5 a 10 átomos en los anillos, en los que por lo menos uno de los anillo es de naturaleza aromática y que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por N, O y S, por ejemplo el quinoxalinilo, dihidroisoquinolinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo y benzo[1,3]dioxolilo. El grupo heteroarilo preferido es el piridinilo.

40 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R¹ es alquilo inferior y Ar y R son fenilo.

50 Son especialmente preferidos los compuestos, en los que el grupo fenilo de Ar está sustituido por lo menos por dos grupos CF₃, por ejemplo los compuestos siguientes:

rac-2-fluor-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-tri-fluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-tri-fluormetil-benzamida
 rac-2-etil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-tri-fluormetil-benzamida
 55 rac-N-[3-(4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida o
 2-metoxi-N-((R)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-tri-fluormetil-benzamida.

Son también preferidos los compuestos, en los que el grupo fenilo de Ar está sustituido por lo menos por un grupo CF₃, por ejemplo los compuestos siguientes:

60 rac-2-etil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluor-metil-benzamida
 rac-2-bromo-6-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-(1,2-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-ciclopropil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 65 rac-2-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metilsulfanil-4-tri-fluormetil-benzamida

- rac-N-[3-(4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(4-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 2-metoxi-N-((S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 2-metoxi-N-((R)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 5 rac-2-difluormetoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(3-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-(5-fluor-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-(1-isopropil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 10 2-ciclopropil-N-((S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 2-ciclopropil-N-((R)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-ciclobutil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 15 rac-N-[3-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-isopropil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,4']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-etil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,4']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,3']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 20 rac-2-etil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,3']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida, clorhidrato
 2-metoxi-N-((3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 2-ciclopropil-N-((3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 2-etil-N-((3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2,6-dimetoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 25 2-ciclopropil-N-((3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-ciclopropil-4-trifluormetil-N-(1,5,5-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-N-(1,6,6-tri-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida
 N-((3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 2-metoxi-N-((3RS,5SR)-5-metoximetoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 30 rac-N-[3-(3-bromo-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(2-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-[1-metil-3-(3-trifluormetil-fenil)-piperidin-3-il]-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-N-[3-(3-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 35 rac-N-[3-(3-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(3,4-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-metil-3-m-tolil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(4-fluor-3-metil-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 40 rac-N-[3-(3,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-N-(1,5,5-tri-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida
 rac-2-etil-3-metil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-(1-tert-butil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-N-(4-metil-6-fenil-4-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 45 N-((3R,5S) o (3S,5R)-5-hidroxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 2-metoxi-N-((3R,5S) o (3S,5R)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 2-metoxi-N-((3S,5R) o (3R,5S)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-[(R o S)-3-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-[(R o S)-3-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 50 2-etil-N-((R o S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-N-((S o R)-1,5,5-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida
 N-((3S,6S) o (3R,6R)-1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-((3R,6R) o (3S,6S)-1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-((3R,6S) o (3S,6R)-1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 55 N-((3S,5R) o (3R,5S)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-((3R,5S) o (3S,5R)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-etil-4-trifluormetil-benzamida
 2-etil-N-((3R,5S) o (3S,5R)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 2-ciclopropil-N-((3R,5S) o (3S,5R)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida o
 2,6-dimetoxi-N-(R o (S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida.
- 60 Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R¹ es cicloalquilo o heterocicloalquilo y Ar y R son fenilo, por ejemplo
 rac-N-(1-ciclopentil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 rac-N-(1-ciclopropilmetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida o
 rac-2-metoxi-N-[3-fenil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-3-il]-4,6-bis-trifluormetil-benzamida.
- 65

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R¹ es alquilo inferior, Ar es fenilo y R es heteroarilo, por ejemplo

- 5 rac-N-(5-fluor-1'-metil-1',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,3']-bipiridinil-3'-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,4']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-etil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,4']-bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida, clorhidrato
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,3']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida o
 rac-2-etil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,3']-bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida.

- 10 Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R¹ es hidrógeno y Ar y R son fenilo, por ejemplo
 rac-2-ciclopropil-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida.

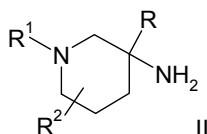
- 15 Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R² es hidroxilo, por ejemplo:
 rac-N-(5-hidroxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida o
 N-((3R,5S) o (3S,5R)-5-hidroxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R² es halógeno, por ejemplo:
 rac-N-(5-fluor-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida.

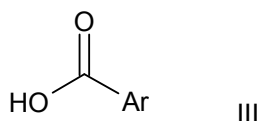
- 20 Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R¹ es CD₃, por ejemplo el compuesto siguiente:
 [2H-metil]-2-metoxi-N-(R) o (S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida, clorhidrato.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, dichos procesos consisten en:

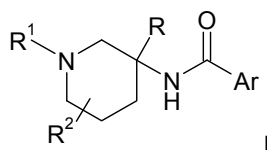
- 25 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

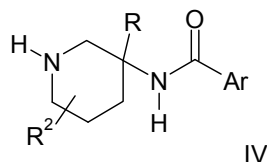


- 30 en presencia de un agente activador, por ejemplo el HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) o cloruro de tionilo
 para formar un compuesto de la fórmula



cuyos sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

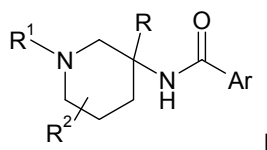
- 35 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

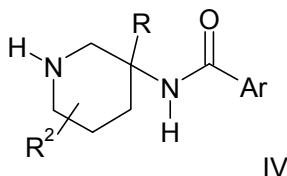


- 40 en presencia de base del tipo N-etildiisopropilamina para formar un compuesto de la fórmula



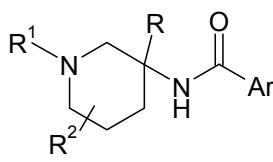
en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



5

con un reactivo carbonilo de la fórmula $R^4-C(O)-R^5$, en presencia de un agente reductor del tipo cianoborhidruro sódico para formar un compuesto de la fórmula



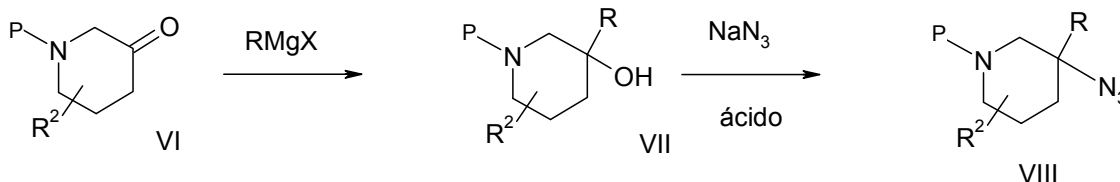
10

cuyos sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, R^4 y R^5 son alquilo inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a una variante del proceso a), b) o c) y a los siguientes esquemas 1-12. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse con arreglo a métodos ya conocidos.

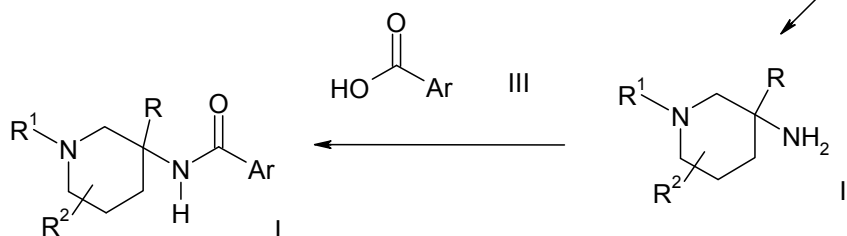
Esquema 1



X: halógeno

P: grupo protector, p.ej. Boc, Cbz

agente reductor



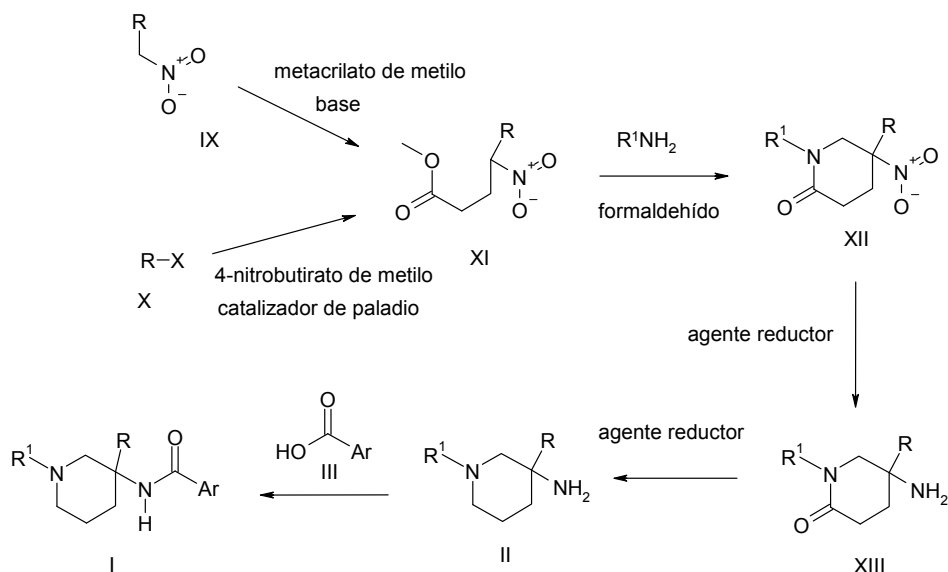
20

Compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse por reacción de derivados de piperidina de la fórmula II con los ácidos de la fórmula III en presencia de un agente activador del tipo HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) o cloruro de tionilo. Los derivados de piperidina de la fórmula II pueden obtenerse por reacción del derivado piperidona VI con un reactivo organometálico, por un ejemplo un reactivo de Grignard, formándose el alcohol VII con posterior tratamiento con azida sódica en presencia de un ácido del tipo

25

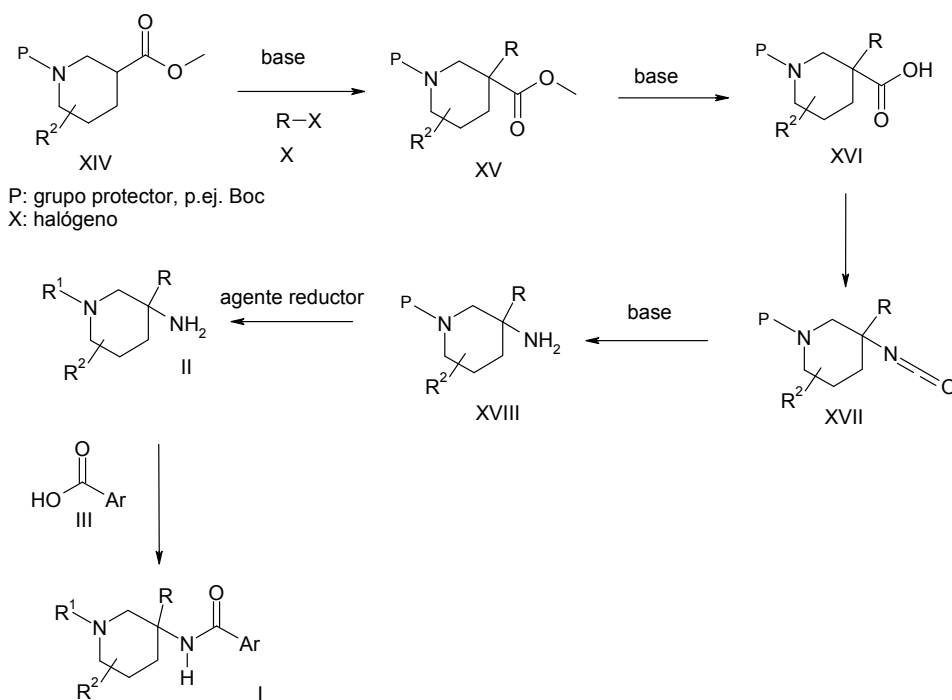
TFA, obteniéndose el derivado azida VIII que se transforma en el compuesto II en presencia de un agente reductor, por ejemplo el hidruro de litio y aluminio.

Esquema 2



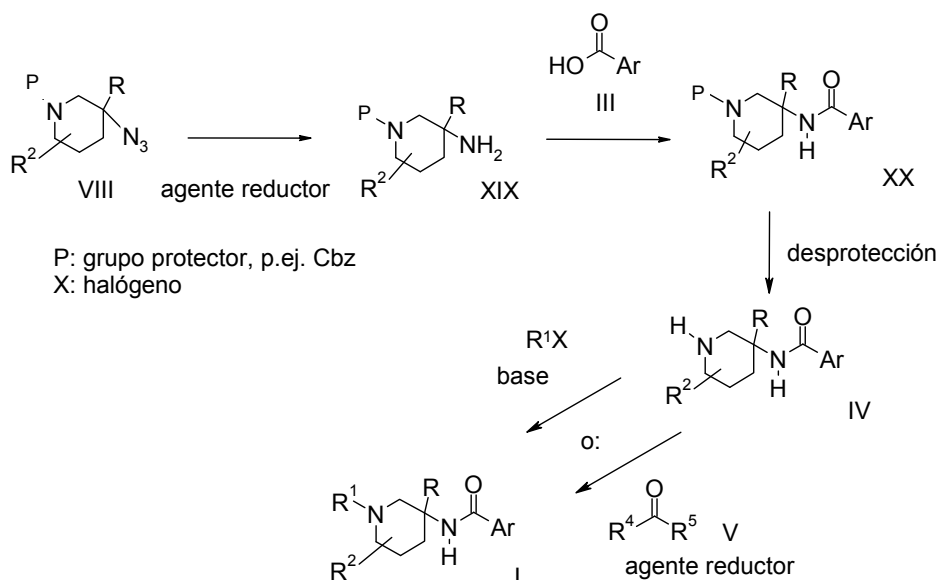
- 5 Como alternativa, los derivados de piperidina de la fórmula II, en la que R² es hidrógeno, pueden obtenerse a partir de derivados nitro-piperidona XII después de reducir el grupo nitro con un agente reductor del tipo níquel Raney con presión de hidrógeno o del tipo cinc en presencia de un ácido, por ejemplo el ácido clorhídrico, para formar los derivados amino-piperidona XIII, que pueden reducirse a compuestos II en presencia de agente reductor del tipo hidruro de litio y aluminio. Los derivados nitro-piperidona XII pueden obtenerse a partir de nitro derivados XI con arreglo a una reacción intramolecular de tipo Mannich en presencia de una amina: R¹NH₂ y un aldehído del tipo formaldehído. El compuesto XI puede obtenerse por adición de Michael de derivados nitro-metil-arilo IX sobre acrilato de metilo en presencia de base del tipo Amberlyst A21 o Triton B o por reacción de derivados haluro de arilo X con 4-nitrobutirato de metilo en presencia de un catalizador de paladio del tipo Pd₂dba₃, de un ligando del tipo 2-(di-*t*-butilfosfino)-2'-metilbifenilo y de una base del tipo carbonato de cesio del modo descrito por Buchwald y col. en J. Org. Chem. 106, 2002.
- 10
- 15

Esquema 3



5 Como alternativa, los derivados de piperidina de la fórmula II, en la que R es un grupo alquilo, pueden obtenerse a partir del ácido XVI por un reordenamiento de Curtius en presencia de un reactivo del tipo DPPA (difenilfosforilazida), obteniéndose el isocianato XVII que después se hidroliza en presencia de base del tipo hidróxido sódico para formar una piperidina protegida XVIII que se reduce al compuesto II en presencia de un agente reductor del tipo hidruro de litio y aluminio. El ácido XVI puede obtenerse a partir del éster XIV por tratamiento con una base, por ejemplo con diisopropilamida de litio y un agente alquilante R-X, obteniéndose el compuesto intermedio éster XV, que después se saponifica para formar el compuesto XVI en presencia de base del tipo hidróxido de litio.

Esquema 4



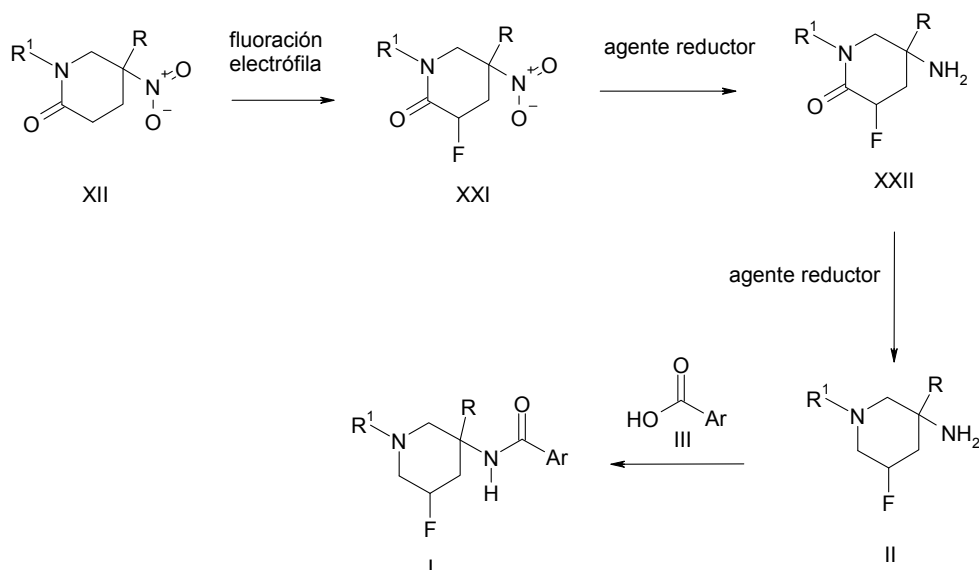
10

Los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, R⁴ y R⁵ son alquilo inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.

15 Como alternativa, los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse por reacción de derivados de piperidina IV con un agente alquilante R¹X en presencia de una base del tipo N-etildiisopropilamina o bien con un reactivo carbonilo V en presencia de un agente reductor del tipo cianoborhidruro sódico. El derivado piperidina IV puede obtenerse por reducción de la azida VIII con un reactivo del tipo borhidruro sódico, obteniéndose un derivado amina XIX, que puede condensarse con el ácido III en presencia de un agente activador del tipo HATU o cloruro de tionilo para formar el derivado amida XX, que se transforma luego en el IV por eliminación del grupo protector de N.

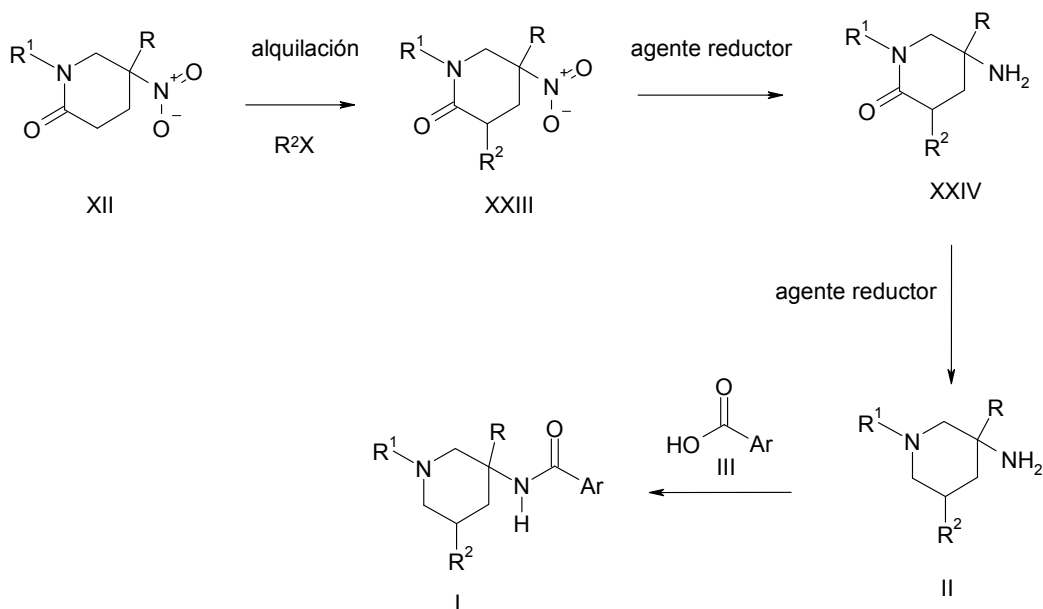
20

Esquema 5



5 Como alternativa, los derivados de piperidina de la fórmula II, en la que R² es flúor, pueden obtenerse a partir de la nitro-piperidona fluorada XXI por dos reducciones consecutivas, en primer lugar empleando un agente del tipo níquel Raney y en segundo lugar empleando un agente del tipo hidruro de litio y aluminio. El compuesto XXI puede obtenerse por reacción de la nitro-piperidina XII con una base del tipo diisopropilamina de litio y posterior tratamiento con un agente fluorante electrófilo, por ejemplo la N-fluorbenzenosulfonimida.

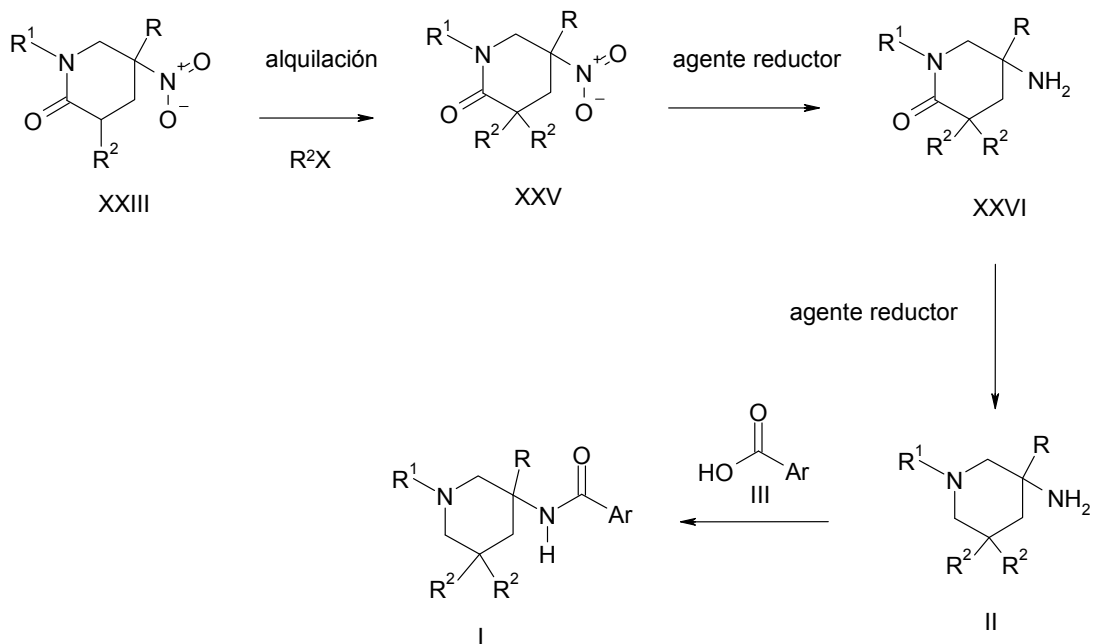
Esquema 6



10 Como alternativa, los derivados piperidina de la fórmula II, en la que R² es alquilo, pueden obtenerse a partir de la nitro-piperidona alquilada XXIII mediante dos reducciones sucesivas, en primer lugar: empleando un agente reductor del tipo níquel Raney y en segundo lugar: empleando un agente reductor del tipo hidruro de litio y aluminio. El compuesto XXIII puede obtenerse por reacción de la nitro-piperidina XII con una base del tipo diisopropilamina de litio y posterior tratamiento con un agente alquilante electrófilo, p.ej. R²X, en el que X es un halógeno.

15

Esquema 7

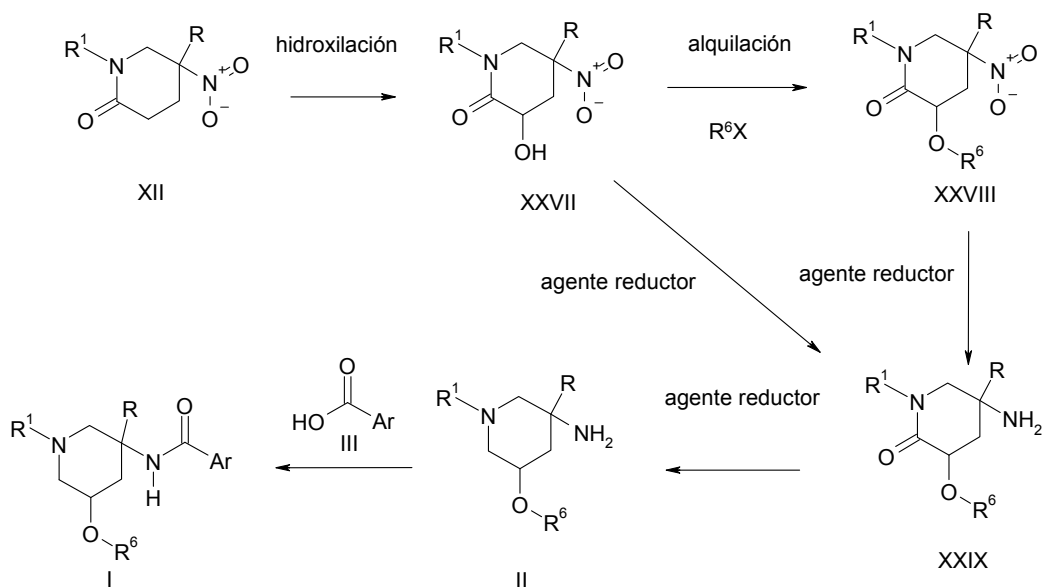


20 Como alternativa, los derivados de piperidina de la fórmula II, que contiene dos grupos alquilo geminales R², pueden obtenerse a partir de la nitro-piperidona bis-alquilada XXV después de dos reducciones sucesivas, en la primera:

empleando un agente reductor del tipo níquel Raney y en la segunda: empleando un agente reductor del tipo hidruro de litio y aluminio. El compuesto XXV puede obtenerse por reacción de una nitro-piperidina mono-alquilada XXIII con una base del tipo diisopropilamina de litio en presencia de TMEDA (tetrametiletilenodiamina) y posterior tratamiento con un agente alquilante electrófilo del tipo R^2X , en el que X es un halógeno.

5

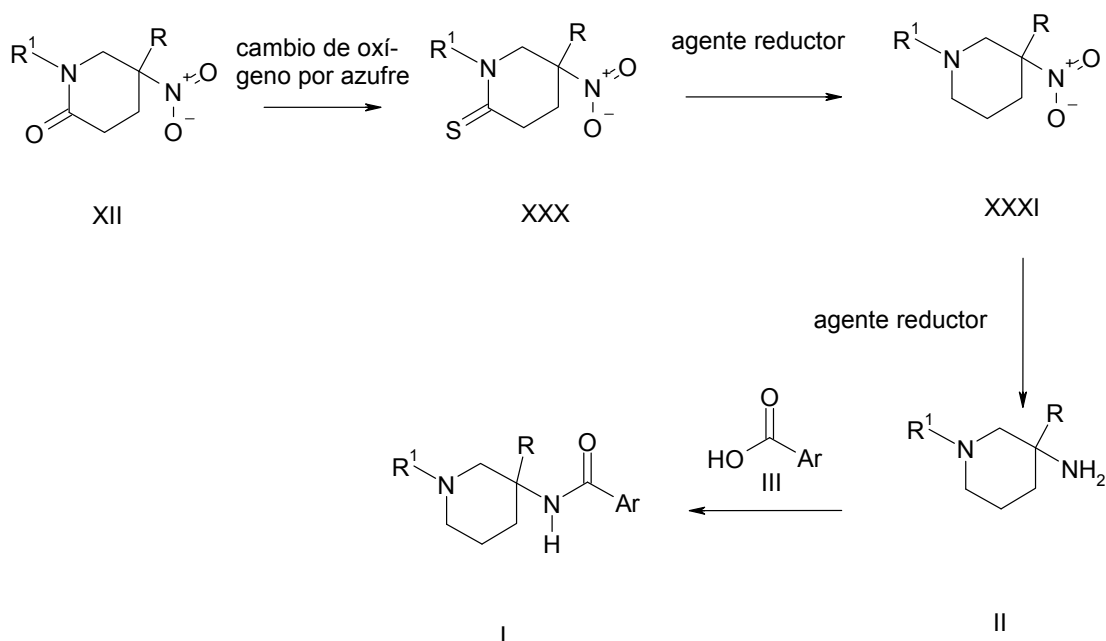
Esquema 8



10 Como alternativa, los derivados de piperidina de la fórmula II, en la que R^2 es un grupo hidroxilo ($R^6 = H$) o alcoxi ($R^6 =$ alquilo), pueden obtenerse a partir de la hidroxil-nitro-piperidona XXVII o de la alcoxi-nitro-piperidona XXVIII por dos reducciones sucesivas, en la primera: empleando un agente reductor del tipo níquel Raney y en la segunda: empleando un agente reductor del tipo hidruro de litio y aluminio. El compuesto XXVIII pueden obtenerse a partir del XXVII por reacción con una base del tipo hidruro sódico y un agente alquilante electrófilo, por ejemplo el R^6X en el que X es un halógeno. El compuesto XXVII puede obtenerse por reacción de la nitro-piperidina XII con una base del tipo diisopropilamina de litio y posterior tratamiento con un agente hidroxilante electrófilo, por ejemplo la (oxodiperoxi(piridina)-(1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona)molibdeno (IV)) o el peróxido de bis(trimetilsililo).

15

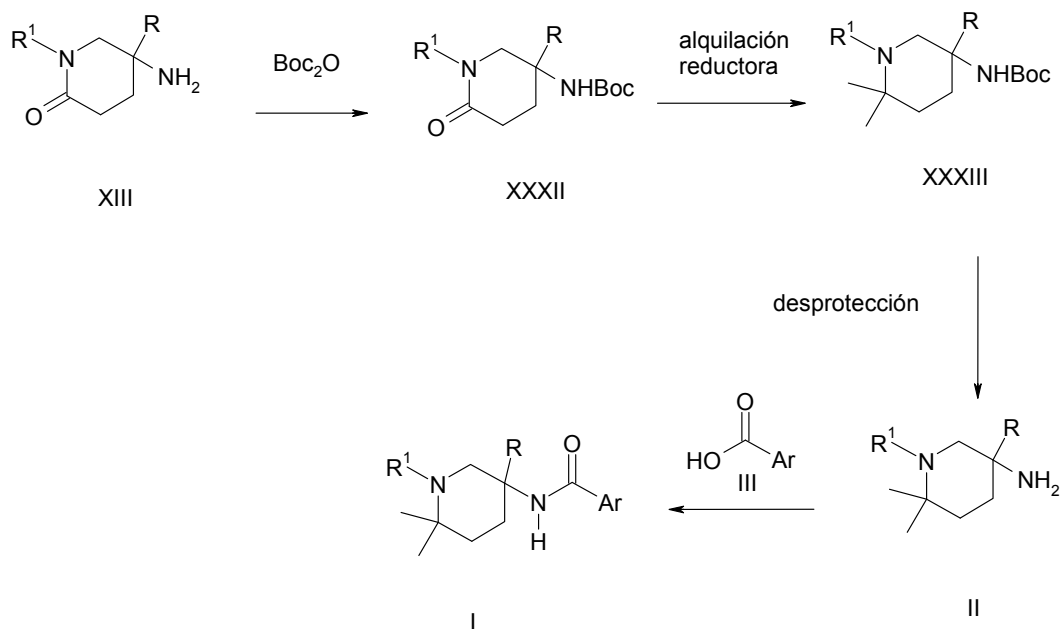
Esquema 9



20 Como alternativa, los derivados piperidina de la fórmula II, en la que R es un resto heteroarilo, por ejemplo piridina, pueden obtenerse a partir de una nitro-piperidina-tiona XXX por dos reducciones sucesivas, en la primera:

empleando un agente reductor del tipo borhidruro sódico y en la segunda: empleando un agente reductor del tipo níquel Raney. El compuesto XXX puede obtenerse a partir de la nitro-piperidinona XXII por reacción con el reactivo de Lawesson.

Esquema 10

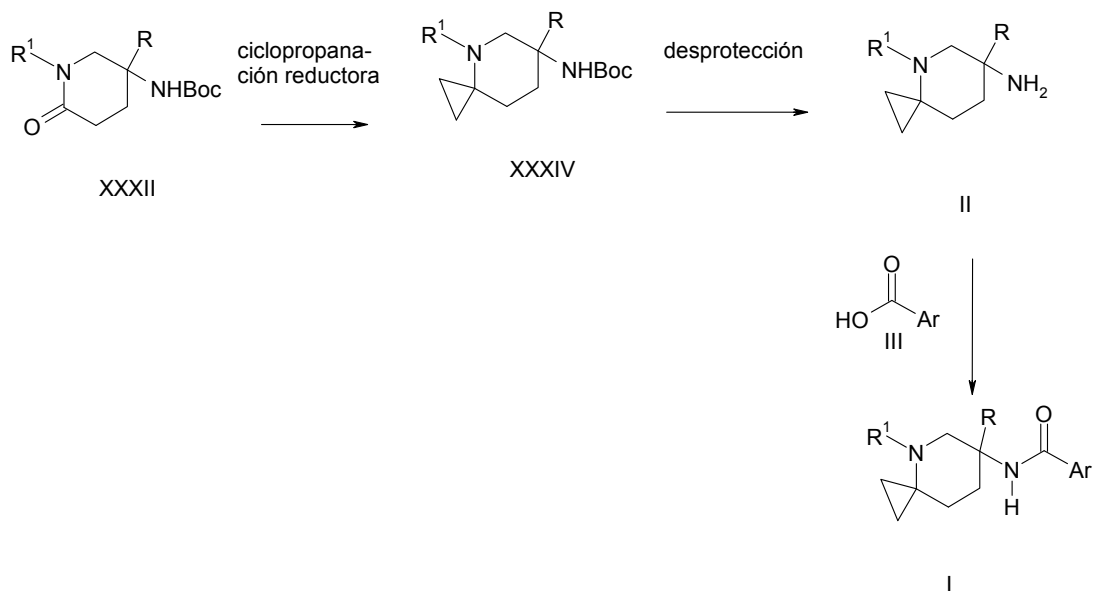


5

Como alternativa, los derivados de piperidina de la fórmula II, que contienen dos grupos metilo geminales, pueden obtenerse a partir de una amino-piperidinona protegida con Boc XXXII por reacción con bromuro de metil-magnesio y cloruro de circonio (IV) y posterior eliminación del grupo Boc en medio ácido. El XXXII puede obtenerse por reacción de la amino-piperidinona XIII con el dicarbonato de di-tert-butilo.

10

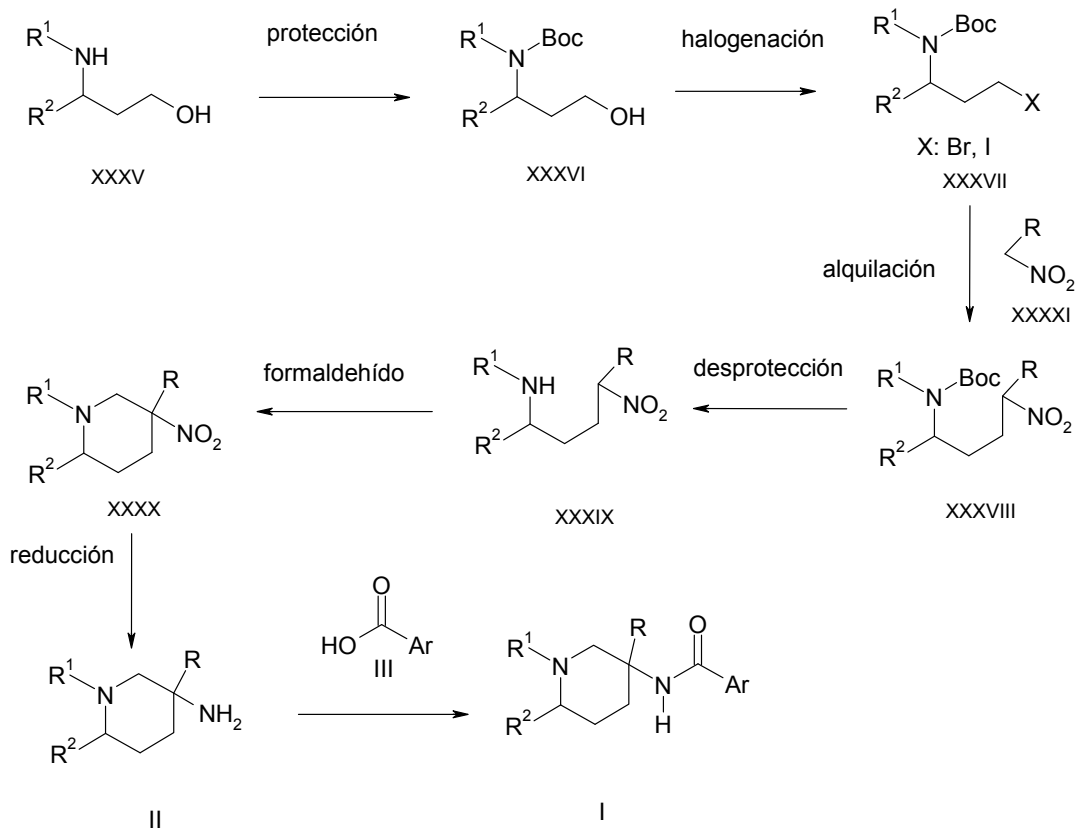
Esquema 11



15

Como alternativa, los derivados piperidina de la fórmula II, que contienen un resto ciclopropilo, pueden obtenerse a partir de la amino-piperidinona protegida con Boc XXXII por reacción con bromuro de etil-magnesio e isopropóxido de titanio y posterior eliminación del grupo protector Boc en medio ácido.

Esquema 12



5 Como alternativa, los derivados de piperidina de la fórmula II, en la que R^2 es un resto alquilo, pueden obtenerse a partir del derivado nitro XXXIX por reacción intramolecular de Mannich realizada en presencia de un aldehído, por ejemplo el formaldehído, formándose la nitro-piperidina XXXX que se trata seguidamente con un agente reductor del tipo níquel Raney. El compuesto XXXIX puede obtenerse por desprotección del derivado nitro protegido con Boc XXXVIII, que puede obtenerse por reacción del derivado nitro XXXXI con un compuesto halogenado XXXVII en presencia de una base del tipo n-butil-litio. El compuesto XXXVII puede obtenerse por protección y halogenación del amino-alcohol XXXV.

Las mezclas racémicas del compuesto quiral I pueden separarse por HPLC quiral.

15 Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las bases libres correspondientes por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base adecuada, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, el bicarbonato sódico, amoníaco y similares.

Parte experimental

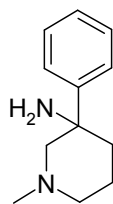
20 Abreviaturas

HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
25 THF	tetrahidrofurano
TMEDA	tetrametiletilenodiamina

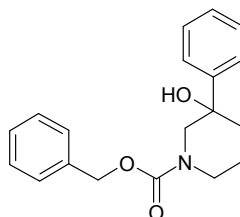
Obtención de compuestos intermedios

30 Ejemplo A.1

Obtención de la rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina



a) paso 1: rac-3-hidroxi-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo

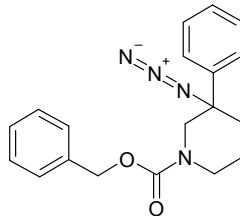


5

A una solución de 9 ml (9 mmoles) de bromuro de fenil-magnesio (solución 1M en THF) en THF (13 ml) se le añade a temperatura ambiente durante un período de 15 minutos una solución de 1,5 g (6,00 mmoles) de 3-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo (producto comercial) en THF (5 ml). Se agita la mezcla durante 30 minutos y se trata enfriando con un baño de hielo con una solución de cloruro amónico al 20 % (4 ml). Se decanta la fase orgánica y se extrae el residuo una vez con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 50 % en acetato de etilo), obteniéndose 0,55 g (30 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 312,0 (M+H⁺).

10

15 a) paso 2: rac-3-azido-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo



20

Se disuelve 1,0 g (3,212 mmoles) de 3-hidroxi-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo en una mezcla fría (10°C) de ácido trifluoroacético (12,3 ml) y agua (2,0 ml). Se enfría la solución a 0°C y se le añaden en porciones 1,46 g (22,48 mmoles) de azida sódica. La temperatura sube a 10°C. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se basifica mediante la adición por goteo de una solución de hidróxido amónico al 25 % (13,0 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Se diluye la mezcla con agua (45 ml) y se extrae 3 veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se lavan una vez con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, que se usa en el paso siguiente sin más purificación.

25

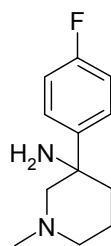
a) paso 3: rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina

A una suspensión de 126 mg (3,15 mmoles) de LiAlH₄ en THF (2,7 ml) se le añade por goteo a una temperatura por debajo de 10°C una solución de 530 mg (1,576 mmoles) de rac-3-azido-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo en THF (5,3 ml). Se retira el baño de hielo. La temperatura sube a 35°C. Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 65°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla a 0°C. Se le añaden por goteo agua (125 μl), NaOH 5N (125 μl) y finalmente agua (0,375 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se diluye la mezcla con acetato de etilo. Se le añade sulfato sódico. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 0,14 g (47 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 191,5 (M+H⁺).

35

Ejemplo A.2

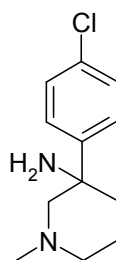
Obtención de la rac-3-(4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina



- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.1 (paso 1-3) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 3-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo (comercial) y el bromuro de 4-fluor-fenil-magnesio. EM (m/e) = 209,2 (M+H⁺).

Ejemplo A.3

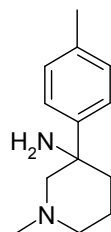
Obtención de la rac-3-(4-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina



- 10 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.1 (paso 1-3), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 3-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo (comercial) y el bromuro de 4-cloro-fenil-magnesio. EM (m/e) = 225,3 (M+H⁺).

15 Ejemplo A.4

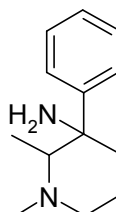
Obtención de la rac-1-metil-3-p-tolil-piperidin-3-il-amina



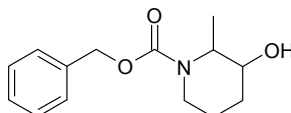
- 20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.1 (paso 1-3) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 3-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo (comercial) y el bromuro de 4-metil-fenil-magnesio. EM (m/e) = 205,3 (M+H⁺).

Ejemplo A.5

Obtención de la rac-1,2-dimetil-3-fenil-piperidin-3-ilamina

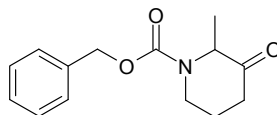


- 25 a) paso 1: 3-hidroxi-2-metil-piperidina-1-carboxilato de bencilo



En atmósfera de argón, a una solución de 1,4 g (9,232 mmoles) de 2-metil-piperidin-3-ol (CAS: 4766-56-7) en 9,8 ml de diclorometano se le añade a temperatura ambiente 2,57 ml (18,46 mmoles) de trietilamina. Se agita la mezcla durante 15 minutos y se enfría a 0°C. Se le añaden por goteo 1,37 ml (9,232 mmoles) de cloroformiato de bencilo. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se continúa la agitación durante una noche. Se extrae la mezcla tres veces con agua, se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 30 % en acetato de etilo), obteniéndose 800 mg (34,8 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 272,4 (M+Na⁺).

10 b) paso 2: rac-2-metil-3-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo



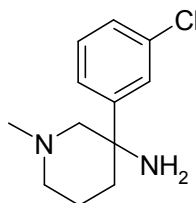
15 A una solución agitada de 309,5 µl (3,530 mmoles) de cloruro de oxalilo en 3 ml de diclorometano se le añade de -50°C a -60°C una solución de 873 µl de DMSO en 2 ml de diclorometano. Se agita la mezcla reaccionante durante 10 minutos y se le añade durante un período de 10 minutos una solución de 800 mg (3,209 mmoles) de 3-hidroxi-2-metil-piperidina-1-carboxilato de bencilo en 3 ml de diclorometano. Se continúa la agitación durante 30 minutos más. Después se añaden 2,24 ml (16,05 mmoles) de trietilamina. Se agita la mezcla reaccionante durante 15 minutos, se deja calentar a temperatura ambiente, se recoge en agua, se separa y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con agua, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 40 % en acetato de etilo), obteniéndose 600 mg (76 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 270,2 (M+Na⁺).

25 c) paso 3: rac-1,2-dimetil-3-fenil-piperidin-3-ilamina

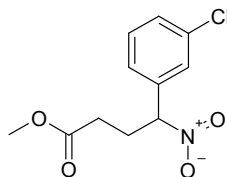
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.1 (paso 1-3) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-2-metil-3-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo y el bromuro de fenil-magnesio. EM (m/e) = 205,2 (M+H⁺).

Ejemplo A.6

Obtención de la rac-3-(3-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina

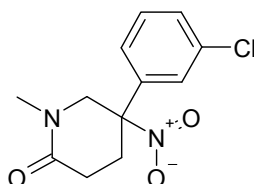


30 a) paso 1: rac-4-(3-cloro-fenil)-4-nitro-butirato de metilo



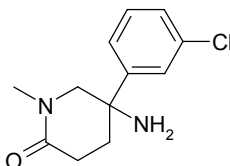
35 A una solución de 1 g (5,828 mmoles) de 1-cloro-3-nitrometil-benceno (CAS: 38362-91-3) en 2 ml de dioxano se le añaden a 0°C 0,512 g (5,828 mmoles) de acrilato de metilo y después 3,3 g de Amberlyst A-21. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se filtra, se seca el líquido filtrado con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 10 % en acetato de etilo), obteniéndose 980 mg (65 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

40 b) paso 2: rac-5-(3-cloro-fenil)-1-metil-5-nitro-piperidin-2-ona



A una solución agitada de 164 μ l (1,940 mmoles) de metilamina (41 % en agua) en 1 ml de dioxano se le añaden por goteo a temperatura ambiente 141 μ l (1,940 mmoles) de formaldehído (al 37 % en agua) (reacción exotérmica). Se agita la mezcla durante 5 min y se le añade de una vez una solución de 0,5 g (1,940 mmoles) de rac-4-(3-cloro-fenil)-4-nitro-butirato de metilo en 1,5 ml de dioxano. Se agita la mezcla a 65°C durante 6 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo y una solución saturada de NaCl. Se extrae la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 395 mg (76 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 269,2 (MH+).

c) paso 3: rac-5-amino-5-(3-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-2-ona



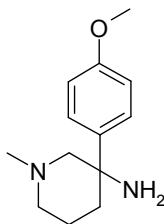
A una solución de 115 mg (0,428 mmoles) de 5-(3-cloro-fenil)-1-metil-5-nitro-piperidin-2-ona en 0,5 ml de dioxano se le añaden 2 ml de 3NHCl y 280 mg (4,28 mmoles) de polvo de cinc. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtra la mezcla y se basifica el líquido filtrado con una solución 5N de NaOH. Se añade acetato de etilo. Se filtra la mezcla a través de un lecho de Dicalite. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 88 mg (86 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 239,0 (MH+).

d) paso 4: rac-3-(3-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina

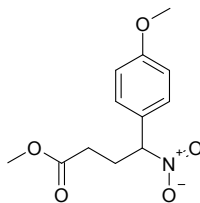
A una solución de 20 mg (0,494 mmoles) de LiAlH₄ en 0,5 ml de THF se le añade por goteo a temperatura ambiente una solución de 59 mg (0,247 mmoles) de rac-5-amino-5-(3-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-2-ona en 0,6 ml de THF. Se calienta la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se trata cuidadosamente con 20 μ l de agua, 20 μ l de NaOH 5N y finalmente con 60 μ l de agua. Se le añade acetato de etilo. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 48 mg (86 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 225,2 (MH+).

Ejemplo A.7

Obtención de la rac-3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina



a) paso 1: rac-4-(4-metoxi-fenil)-4-nitro-butirato de metilo



Del modo descrito por Buchwald y col. (J. Org. Chem. 106, 2002) se introducen sucesivamente en un matraz 187 mg (0,198 mmoles) de Pd₂dba₃, 247 mg (0,791 mmoles) de 2-(di-t-butilfosfina)-2'-metibifenilo y 1,555 g (4,747 mmoles) de carbonato de cesio. Se pone la mezcla en atmósfera de argón y se le añaden sucesivamente 740 mg (3,956 mmoles) de 4-bromoanisol, 15 ml de DME y finalmente 600 mg (3,956 mmoles) de 4-nitrobutirato de metilo. Se agita la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 minuto, se coloca el matraz en un baño de aceite precalentado a 50°C y se agita a esta temperatura durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden una solución saturada de NH₄Cl y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa 3 veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyente: heptano

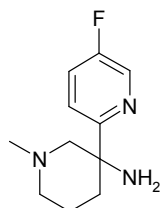
del 0 al 20 % en acetato de etilo), obteniéndose 897 mg (90 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado.

b) paso 2: rac-3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina

5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 2-4), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-4-(4-metoxi-fenil)-4-nitro-butirato de metilo. EM (m/e) = 221,2 (MH+).

Ejemplo A.8

Obtención de la rac-5-fluor-1'-metil-1',4',5',6'-tetra-hidro-2H-[2,3']bipiridinil-3'-ilamina

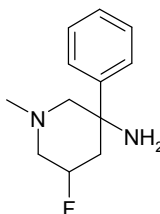


10

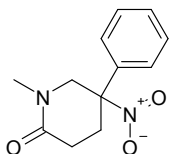
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.7 (pasos: 1-2), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-nitrobutirato de metilo y la 2-bromo-5-fluorpiridina. EM (m/e) = 210,2 (MH+).

15 Ejemplo A.9

Obtención de la rac-5-fluor-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina



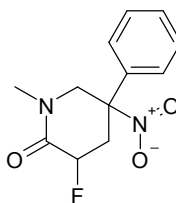
a) paso 1: rac-1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona



20

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-2), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del nitrometil-benceno (CAS: 622-42-4). EM (m/e) = 235,2 (MH+).

b) paso 2: rac-3-fluor-1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona



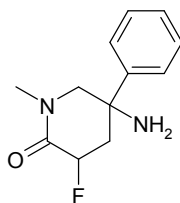
25

A una solución de 78,4 μ l (0,555 mmoles) de diisopropil-amina en 2 ml de THF se le añaden a -5°C 347 μ l (0,555 mmoles) de una solución 1,6 M de n-BuLi en hexano. Se agita la solución a 0°C durante 15 minutos y se enfría a -70°C . Se le añade por goteo una solución de 100 mg (0,427 mmoles) de rac-1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona en 1 ml de THF. Se agita la solución marrón a -70°C durante 45 minutos. Se le añade por goteo una solución de 180 mg (0,555 mmoles) de N-fluorbencenosulfonimida en 1 ml de THF. Se agita la mezcla a -70°C durante 1,5 hora, se trata con 2 ml de una solución de NH_4Cl al 20 % y se deja calentar a temperatura ambiente. Se añaden agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 58 mg (54 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 253,2 (M+H).

30

35

c) paso 3: rac-5-amino-3-fluor-1-metil-5-fenil-piperidin-2-ona

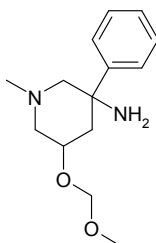


5 A una solución de 55 mg (0,218 mmoles) de rac-3-fluor-1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona en 1,5 ml de THF se le añaden a 0°C 100 µl de níquel Raney (al 50 % en agua). Se agita la mezcla en atmósfera de hidrógeno a 0°C durante 2 horas. Se filtra la mezcla y se lava el catalizador con THF. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 48 mg (99 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 223,3 (M+H).

10 d) paso 4: rac-5-fluor-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (paso: 4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-5-amino-3-fluor-1-metil-5-fenil-piperidin-2-ona. EM (m/e) = 192,3 (M-NH₂).

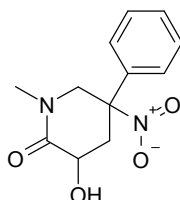
Ejemplo A.10

Obtención de la rac-5-metoximetoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina



15

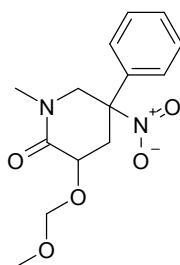
a) paso 1: rac-3-hidroxi-1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona



20 A una solución de 118 µl (0,833 mmoles) de diisopropil-amina en 3 ml de THF se le añaden a -5°C 520 µl (0,833 mmoles) de una solución 1,6 M de n-BuLi en hexano. Se agita la solución a 0°C durante 15 minutos y se enfría a -70°C. Se le añade por goteo una solución de 150 mg (0,641 mmoles) de rac-1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona (ejemplo A.9, paso 1) en 1,5 ml de THF. Se agita la solución marrón a -70°C durante 45 minutos. Se añaden en porciones a -70°C 517 mg (1,282 mmoles) de (oxodiperoxi(piridina)(1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona)molibdeno (IV)). Se agita la mezcla a -70°C durante 1 hora y se deja calentar a 0°C. Después de 1 hora a 0°C se trata la mezcla con 2,5 ml de una solución saturada de sulfito sódico. Se añaden agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 82 mg (51 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón. EM (m/e) = 251,1 (MH+).

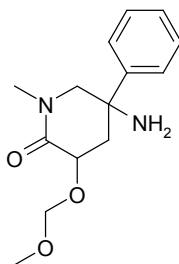
30

b) paso 2: rac-3-metoximetoxi-1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona



5 A una solución de 50 mg (0,2 mmoles) de rac-3-hidroxi-1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona y 52 μ l (0,3 mmoles) de N-etil-diisopropilamina en 1,2-dimetoxietano se le añaden a temperatura ambiente 23 μ l (0,3 mmoles) de éter de metilo y clorometilo. Pasada 1 hora se calienta la solución en un baño de aceite a 60°C durante 20 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se añaden 52 μ l (0,3 mmoles) de N-etil-diisopropilamina y 23 μ l (0,3 mmoles) de éter de metilo y clorometilo. Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 60°C durante 4 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se vierte el residuo sobre acetato de etilo. Se lava la mezcla una vez con agua. Se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 30 mg (51 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 295,2 (MH⁺).

c) paso 3: rac-5-amino-3-metoximetoxi-1-metil-5-fenil-piperidin-2-ona

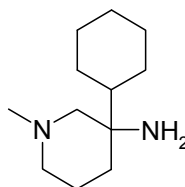


15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.9 (paso: 3) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-3-metoximetoxi-1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona. EM (m/e) = 265,1 (MH⁺).

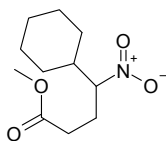
20 d) paso 4: rac-5-metoximetoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (paso: 4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-5-amino-3-metoximetoxi-1-metil-5-fenil-piperidin-2-ona. EM (m/e) = 251,2 (MH⁺).

Ejemplo A.11

Obtención de la rac-3-ciclohexil-1-metil-piperidin-3-ilamina

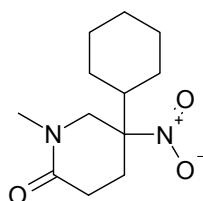


25 a) paso 1: rac-4-ciclohexil-4-nitro-butirato de metilo



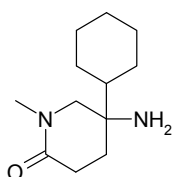
30 A una solución de 3,18 g (22,2 mmoles) de nitrometil-ciclohexano (CAS: 2625-30-1) en 1 ml de tert-butanol y 0,12 ml de hidróxido de benciltrimetilamonio al 35 % en metanol caliente se le añaden a 40°C 1,99 ml (22,2 mmoles) de acrilato de metilo. Se agita la mezcla amarilla a 40°C durante 2 horas, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo: EM (EI) = 198 (M⁺-MeO), 183 (M⁺-NO₂), 151 (M-(MeO + NO₂ + H))⁺ (100%).

b) paso 2: rac-5-ciclohexil-1-metil-5-nitro-piperidin-2-ona



5 A 4,25 g (18,5 mmoles) de rac-4-ciclohexil-4-nitro-butirato de metilo se les añaden 4,56 ml (32,5 mmoles) de 1,3,5-trimetilhexahidro-1,3,5-triazina y se calienta la mezcla a 100°C durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se adsorbe a través de gel de sílice que se transfiere a la parte superior de una columna de gel de sílice y se purifica mediante cromatografía flash con un gradiente de heptano del 10 al 75 % en acetato de etilo: se aíslan 2,55 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro: EM (m/e) = 240 (MH+).

c) paso 3: rac-5-amino-5-ciclohexil-1-metil-piperidin-2-ona



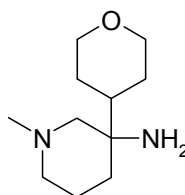
10 A una solución de 500 mg (2,08 mmoles) de rac-5-ciclohexil-1-metil-5-nitro-piperidin-2-ona en 5 ml de metanol se le añaden 500 mg de níquel Raney húmedo, se agita la mezcla en atmósfera de hidrógeno a presión normal y temperatura ambiente durante 22 horas. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Dicalite, se lava el precipitado con metanol y se concentra el líquido filtrado: se obtienen 452 mg del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro que se usa en el paso siguiente sin más purificación.

d) paso 4: rac-3-ciclohexil-1-metil-piperidin-3-il-amina

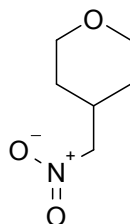
20 A 2,06 ml de una solución 2,5 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano enfriada a 0°C se le añade por goteo una solución de 452 mg (2,15 mmoles) de rac-5-amino-5-ciclohexil-1-metil-piperidin-2-ona en 6 ml de tetrahidrofurano. Se calienta la solución a 65°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla reaccionante turbia con un baño de hielo y por debajo de 12°C se le añaden por goteo 0,13 ml de agua, 0,32 ml de una solución 2N de NaOH y otros 0,19 ml de agua. Se diluye la suspensión con éter de metilo y tert-butilo, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra: se obtienen 368 mg del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro que se usa en el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo A.12

Obtención de la rac-1-metil-3-(tetrahidro-pirano-4-il)-piperidin-3-ilamina



30 a) paso 1: 4-nitrometil-tetrahidro-pirano



35 En un matraz de reacción envuelto con lámina de aluminio, enfriado a 0°C, a una suspensión agitada de 1,81 g (11,8 mmoles) de nitrito de plata en 6 ml de acetonitrilo se le añaden por goteo durante 5 min 1,60 g (8,93 mmoles) de 4-bromometil-tetrahidro-pirano. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 93 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava a fondo con éter de dietilo. Se mezcla el líquido filtrado con gel de sílice y se concentra. Se transfiere el residuo a una columna de gel de sílice y se purifica mediante cromatografía flash a través de gel de

ES 2 445 143 T3

silíce (eluyente: heptano/acetato de etilo = 9:1). Se obtiene el compuesto epigrafiado (441 mg) en forma de aceite incoloro.

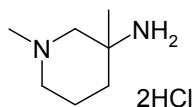
b) paso 2: rac-1-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-3-ilamina

5

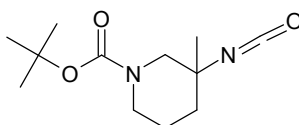
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.11 (pasos: 1-4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-nitrometil-tetrahidro-pirano.

Ejemplo A.13

10 Obtención del rac-1,3-dimetil-piperidin-3-ilamina, diclorhidrato



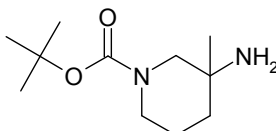
a) paso 1: rac-3-isocianato-3-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



15 A una suspensión de 727 mg (3,0 mmoles) de rac-3-metil-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (CAS: 534602-47-6) en 8 ml de tolueno se le añade a temperatura ambiente 0,42 ml (3,0 mmoles) de trietilamina. A la solución resultante se le añade con agitación 0,72 ml (3,3 mmoles) de azida de difenilfosforilo y se calienta la mezcla a 90°C (desprendimiento de gases) durante 90 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua helada y se extrae 3 veces con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo que se usa en el paso siguiente sin purificación. EM (m/e) = 240 (M).

20

b) paso 2: rac-3-amino-3-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



25

A una solución de 812 mg (3,38 mmoles) de rac-3-isocianato-3-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en 17 ml de THF se le añaden 16,9 ml de una solución 2N de NaOH y se agita la emulsión vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluye la emulsión con éter de metilo y tert-butilo y se extrae tres veces. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera hasta pH neutro, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice con un gradiente de heptano del 10 al 100 % en acetato de etilo y después con acetato de etilo en MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado: 232 mg de aceite incoloro que cristaliza a temperatura ambiente. EM (m/e) = 215,2 (M+H).

30

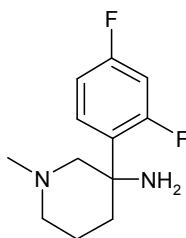
c) paso 3: rac-1,3-dimetil-piperidin-3-ilamina, diclorhidrato

35 A 3,15 ml de una solución 1M de hidruro de litio y aluminio en THF se le añade por goteo a 5-10°C una solución de 225 mg (1,05 mmoles) de rac-3-amino-3-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en 4 ml de THF seco. Se calienta la mezcla reaccionante a 65°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante turbia con un baño de hielo y, por debajo de 12°C, se le añaden por goteo 0,13 ml de agua, 0,32 ml de NaOH 2N y otros 0,19 ml de agua. Se diluye la suspensión con éter de metilo y tert-butilo, se seca con sulfato sódico, se filtra y se acidifica con HCl 2N en éter de dietilo. Por concentración se obtienen 210 mg del compuesto epigrafiado en forma de semisólido incoloro. EM (m/e) = 129,3 (M+H).

40

Ejemplo A.14

Obtención de la rac-3-(2,4-difluorfenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina

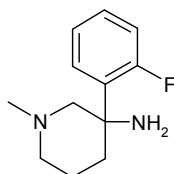


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2,4-difluor-1-nitrometil-benceno.

5

Ejemplo A.15

Obtención de la rac-3-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina

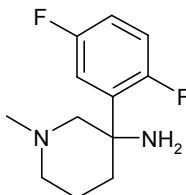


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1-fluor-2-nitrometil-benceno.

10

Ejemplo A.16

Obtención de la rac-3-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina

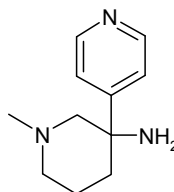


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1,4-difluor-2-nitrometil-benceno.

15

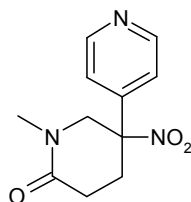
Ejemplo A.17

Obtención de la rac-1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,4']bipiridinil-3-ilamina



20

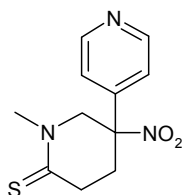
a) paso 1: rac-1-metil-3-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona



25

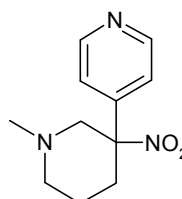
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-2) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-nitrometil-piridina (CAS: 22918-06-5).

b) paso 2: rac-1-metil-3-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[3,4']bipiridinil-6-tiona



5 A una solución de 125 mg (0,531 mmoles) de rac-1-metil-3-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona en 2,5 ml de tolueno se le añaden 240 mg (0,584 mmoles) de reactivo de Lawesson. Se calienta la suspensión en un baño de aceite a 80°C durante 30 minutos. Se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 105 mg (79 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 252,1 (M+H).

10 c) paso 3: rac-1-metil-3-nitro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-[3,4']bipiridinilo



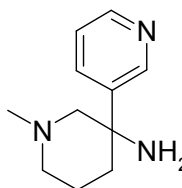
15 A una solución de 105 mg (0,418 mmoles) de rac-1-metil-3-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona en 2,1 ml de metanol se le añaden 144 mg (3,8 mmoles) de NaBH₄. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añade agua (1,0 ml). Se agita la mezcla durante 1 hora. Se elimina el metanol con vacío. Se diluye el residuo con agua y se extrae 3 veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 53 mg (57 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 222,3 (M+H).

20 d) paso 4: rac-1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,4']-bipiridinil-3-ilamina

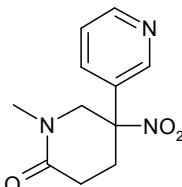
A una solución de 52 mg (0,235 mmoles) de rac-1-metil-3-nitro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-[3,4']-bipiridinilo en 2,0 ml de THF enfriada a 0°C se le añaden 150 µl de níquel Raney (al 50% en agua). Se agita la mezcla a 0°C en atmósfera de hidrógeno durante 7 horas. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 45 mg (88 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 192,4 (M+H).

Ejemplo A.18

Obtención de la rac-1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,3']bipiridinil-3-ilamina



a) paso 1: rac-1-metil-3-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[3,3']bipiridinil-6-ona



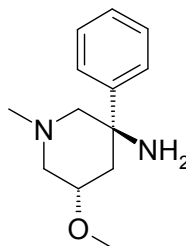
30 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.7 (pasos: 1-2) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-nitrometil-piridina (CAS: 69966-29-6).

35 b) paso 2: rac-1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,3']-bipiridinil-3-ilamina

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.17 (pasos: 2-4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-metil-3-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[3,3']bipiridinil-6-ona.

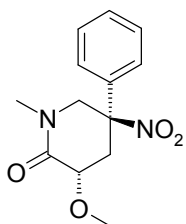
Ejemplo A.19

Obtención de la (3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina



5

a) paso 1: (3SR,5RS)-3-metoxi-1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona



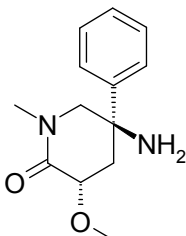
10

Se enfría a 0°C una solución de 1,15 g (4,595 mmoles) de rac-3-hidroxi-1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona (ejemplo A.10, paso 1) en 11,5 ml de DMF. Se añaden 220 mg (5,514 mmoles) de NaH (al 60 % en aceite). La temperatura sube a 3°C. Se agita la mezcla a 0°C durante 15 minutos. Se añade 430 µl (6,893 mmoles) de yodometano y se agita la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Se añade 6,5 ml de agua y se elimina el disolvente con vacío. Se vierte el residuo sobre acetato de etilo. Se lava la solución dos veces con agua. Se extraen de nuevo los lavados una vez con acetato de etilo.

15

Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 500 mg (42 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón claro. EM (m/e) = 265,1 (M+H).

b) paso 2: (3SR,5RS)-5-amino-3-metoxi-1-metil-5-fenil-piperidin-2-ona



20

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.17 (paso: 4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (3SR,5RS)-3-metoxi-1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona.

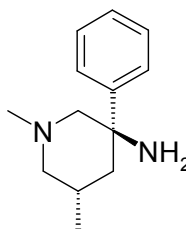
c) paso 3: (3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (paso: 4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (3SR,5RS)-5-amino-3-metoxi-1-metil-5-fenil-piperidin-2-ona

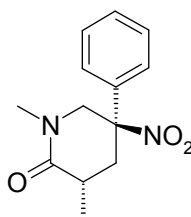
25

Ejemplo A.20

Obtención de la (3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-ilamina



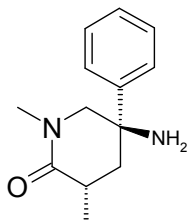
a) paso 1: (3SR,5RS)-1,3-dimetil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona



5 A una solución de 1,6 ml (11,1 mmoles) de diisopropilamina en 40 ml de THF se le añaden a -5°C 7 ml (11,1 mmoles) de una solución 1,6 M de n-BuLi en hexano. Se agita la solución a 0°C durante 15 minutos y se enfría a -70°C . Se le añade por goteo una solución de 2 g (8,538 mmoles) de rac-1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona (ejemplo A.9, paso 1) en 20 ml de THF. Se agita la solución marrón a -70°C durante 45 minutos. Se añaden por goteo a -70°C 639 μl (10,25 mmoles) de yoduro de metilo en THF (8 ml). Se agita la mezcla a -70°C durante 1 hora y se deja calentar a 0°C . Pasados 30 minutos a 0°C se trata la mezcla con 30 ml de una solución de NH_4Cl al 20%. Se añaden agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 1,72 g (81 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 249,2 (M+H).

10

b) paso 2: (3SR,5RS)-5-amino-1,3-dimetil-5-fenil-piperidin-2-ona



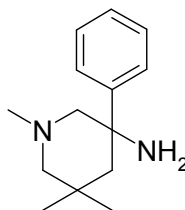
15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.17, paso 4, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (3SR,5RS)-1,3-dimetil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona. EM (m/e) = 202,2 (M-NH₂).

20 c) paso 3: (3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-ilamina
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6, paso 4, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (3SR,5RS)-5-amino-1,3-dimetil-5-fenil-piperidin-2-ona. EM (m/e) = 205,3 (M+H).

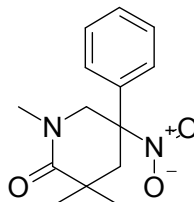
20

Ejemplo A.21

Obtención de la rac-1,5,5-trimetil-3-fenil-piperidin-3-ilamina



25 a) paso 1: 1,3,3-trimetil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona



30 A una solución de 170,7 μl (1,208 mmoles) de diisopropilamina en 4 ml de THF se le añaden a -5°C 755 μl (1,208 mmoles) de una solución 1,6 M de n-BuLi en hexano. Se agita la solución a 0°C durante 15 minutos y se enfría a -70°C . Se añade 300 μl de HMPA. Se le añade por goteo una solución de 200 mg (0,805 mmoles) de (3SR,5RS)-1,3-dimetil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona (ejemplo A.20, paso a) en 2 ml de THF. Se agita la solución marrón a -70°C durante 45 minutos. Se añaden por goteo a -70°C 151 μl (2,415 mmoles) de yoduro de metilo en THF (1 ml). Se agita la mezcla a -70°C durante 1 hora y se deja calentar a 0°C . Pasada 1 hora a 0°C , se trata la mezcla con 7 ml de una solución de NH_4Cl al 20%. Se añaden agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el

35

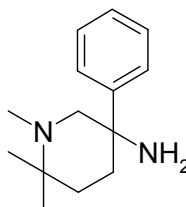
producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 131 mg (62 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 263,2 (M+H).

b) paso 2: rac-1,5,5-trimetil-3-fenil-piperidin-3-ilamina

5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.20, pasos 2-3, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1,3,3-trimetil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona. EM (m/e) = 219,4 (M+H).

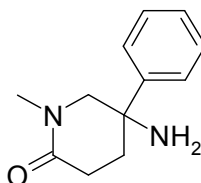
Ejemplo A.22

Obtención de la rac-1,6,6-trimetil-3-fenil-piperidin-3-ilamina



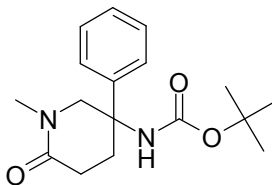
10

a) paso 1: 5-amino-1-metil-5-fenil-piperidin-2-ona



15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6, paso 3, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-metil-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona (ejemplo A.9, paso 1). EM (m/e) = 205,2 (M+H).

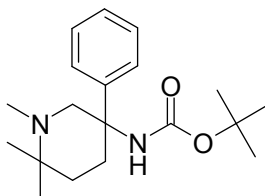
b) paso 2: (1-metil-6-oxo-3-fenil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo



20 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 1,5 g (7,35 mmoles) de 5-amino-1-metil-5-fenil-piperidin-2-ona en 30 ml de THF se le añaden a temperatura ambiente 2,1 ml (14,7 mmoles) de trietilamina. Se le añade por goteo una solución de 3,24 g (14,7 mmoles) de dicarbonato de di-tert-butilo en 15 ml de THF. Se agita la mezcla reaccionante en un baño de aceite a 55°C durante 7 horas y después a temperatura ambiente durante una noche. Se añade 100 ml de agua. Se extrae la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 1,21 g (54%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 305,3 (M+H).

25

c) paso 3: (1,6,6-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo



30

35 Se enfría a -20°C una solución de 61 mg (0,2 mmoles) de (1-metil-6-oxo-3-fenil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo en 2 ml de THF. Se añaden de una vez 48 mg (0,2 mmoles) de cloruro de circonio (IV). Se eleva la temperatura a -12°C. Se agita la mezcla a -10°C durante 30 minutos. Se le añade por goteo 400 µl (1,2 mmoles) de una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter manteniendo la temperatura por debajo de -10°C. Pasados 10 minutos se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Después de 2 horas se enfría la mezcla en un baño de hielo y se trata con 2 ml de una solución saturada de NH₄Cl. Se le añaden acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan

35

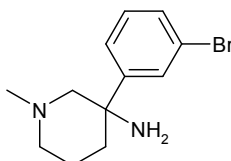
con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 50 mg (80%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 319,3 (M+H).

d) paso 4: rac-1,6,6-trimetil-3-fenil-piperidin-3-ilamina

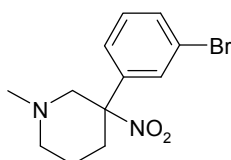
5 A una solución de 50 mg (0,157 mmoles) de (1,6,6-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo en 0,3 ml de dioxano se le añaden a temperatura ambiente 0,39 ml (1,57 mmoles) de una solución de HCl 4 M en dioxano. Pasados 30 minutos se le añaden 0,3 ml de metanol para disolver el producto. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el residuo en agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se basifica con una solución 2M de carbonato sódico. Se extrae la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 22 mg (64%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM (m/e) = 219,4 (M+H).

Ejemplo A.23

15 Obtención de rac-3-(3-bromo-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina

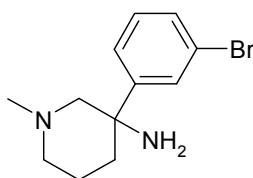


a) paso 1: rac-3-(3-bromo-fenil)-1-metil-3-nitro-piperidina



20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.17, pasos 1-3, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1-bromo-3-nitrometil-benceno (CAS: 854634-33-6). EM (m/e) = 300,3 (M+H).

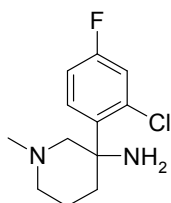
b) paso 2: rac-3-(3-bromo-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina



25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6, paso 3, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-3-(3-bromo-fenil)-1-metil-3-nitro-piperidina. EM (m/e) = 269,2 (M+H).

Ejemplo A.24

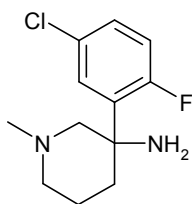
30 Obtención de la rac-3-(2-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina



35 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-cloro-4-fluor-1-nitrometil-benceno.

Ejemplo A.25

Obtención de la rac-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina

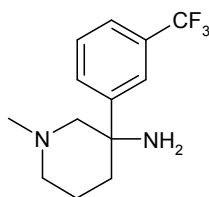


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-cloro-1-fluor-2-nitrometil-benceno.

5

Ejemplo A.26

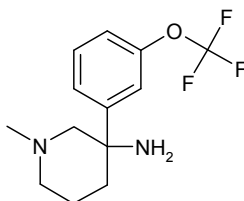
Obtención de la rac-1-metil-3-(3-trifluorometil-fenil)-piperidin-3-ilamina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1-nitrometil-3-trifluorometil-benceno.

Ejemplo A.27

Obtención de la rac-1-metil-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-3-ilamina

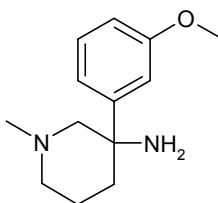


15

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1-nitrometil-3-trifluorometoxi-benceno.

Ejemplo A.28

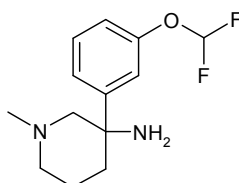
Obtención de la rac-3-(3-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1-metoxi-3-nitrometil-benceno.

Ejemplo A.29

Obtención de la rac-3-(3-difluorometoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina

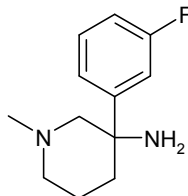


30

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1-difluorometoxi-3-nitrometil-benceno.

Ejemplo A.30

5 Obtención de la rac-3-(3-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina

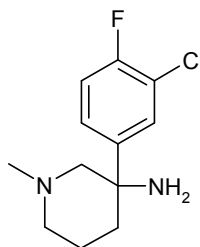


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1-fluor-3-nitrometil-benceno.

10

Ejemplo A.31

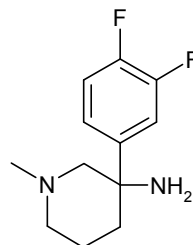
Obtención de la rac-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina



15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-cloro-1-fluor-4-nitrometil-benceno.

Ejemplo A.32

Obtención de la rac-3-(3,4-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina

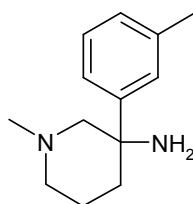


20

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1,2-difluor-4-nitrometil-benceno.

25 Ejemplo A.33

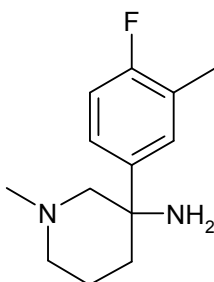
Obtención de la rac-1-metil-3-m-tolil-piperidin-3-il-amina



30 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1-metil-3-nitrometil-benceno.

Ejemplo A.34

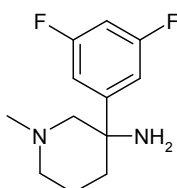
Obtención de la rac-3-(4-fluor-3-metil-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1-fluor-2-metil-4-nitrometil-benceno.

5 Ejemplo A.35

Obtención de la rac-3-(3,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina

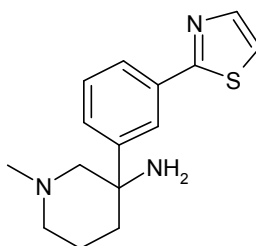


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 1,3-difluor-5-nitrometil-benceno.

10

Ejemplo A.36

Obtención de la rac-1-metil-3-(3-tiazol-2-il-fenil)-piperidin-3-ilamina

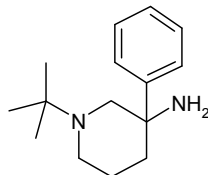


15

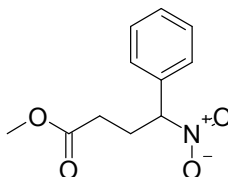
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6 (pasos: 1-4), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-(3-nitrometil-fenil)-tiazol.

Ejemplo A.37

20 Obtención de la rac-1-tert-butil-3-fenil-piperidin-3-ilamina

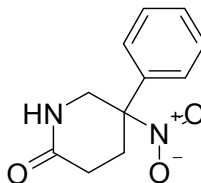


a) paso 1: rac-4-nitro-4-fenil-butirato de metilo



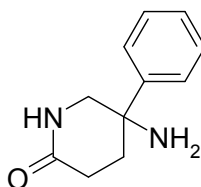
25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6, paso 1, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del nitrometil-benceno (CAS: 622-42-4).

b) paso 2: rac-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona



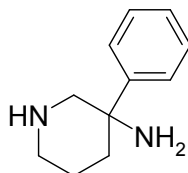
5 En atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de 2,11 g (26,88 mmoles) de acetato de amonio en 15 ml de etanol se le añaden a temperatura ambiente 980 μ l (13,44 mmoles) de formaldehído (en agua al 37 %) y después una solución de 3 g (13,44 mmoles) de rac-4-nitro-4-fenil-butirato de metilo en 7,5 ml de etanol. Se mantiene la mezcla a reflujo durante 26 horas, se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente. Se añade agua. Se agita la suspensión resultante durante 15 minutos, se filtra, se enjuaga con agua y después con éter de dietilo y se seca con vacío, obteniéndose 2,49 g (rendimiento = 84,1 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 221,2 (M+H).

c) paso 3: rac-5-amino-5-fenil-piperidin-2-ona



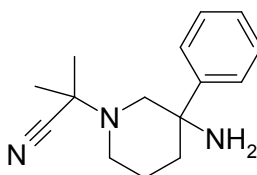
15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.17, paso 4, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de rac-5-nitro-5-fenil-piperidin-2-ona. EM (m/e) = 191,4 (M+H).

d) paso 4: rac-3-fenil-piperidin-3-ilamina



20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.6, paso 4, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-5-amino-5-fenil-piperidin-2-ona. EM (m/e) = 177,7 (M+H).

e) paso 5: rac-2-(3-amino-3-fenil-piperidin-1-il)-2-metil-propionitrilo



25 A una solución de 300 mg (1,701 mmoles) de rac-3-fenil-piperidin-3-ilamina en 1,3 ml de ácido acético se le añaden por goteo 188 μ l (2,553 mmoles) de acetona. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se le añade por goteo 320 μ l (2,553 mmoles) de cianuro de trimetilsililo. La temperatura sube a 31°C. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se diluye la mezcla con diclorometano y se enfría a 0°C. Se le añade por goteo NaOH 2 N para basificar la mezcla. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 315 mg (76,1 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 244,4 (M+H).

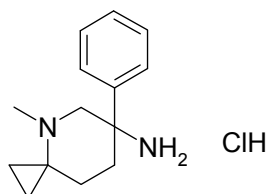
35 f) paso 6: rac-1-tert-butil-3-fenil-piperidin-3-ilamina

En atmósfera de nitrógeno a una solución de 100 mg (0,411 mmoles) de rac-2-(3-amino-3-fenil-piperidin-1-il)-2-metil-propionitrilo en 2,0 ml de tetrahidrofurano con tamices moleculares se le añaden por goteo a 0°C 1,4 μ l (4,11 mmoles) de una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter de dietilo. Se agita la mezcla a 0°C durante 10 minutos y después a 60°C durante 30 horas. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se trata con una solución

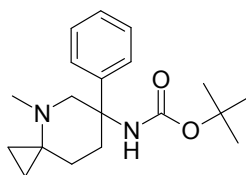
saturada de cloruro amónico. Se extrae la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 60 mg (63%) del compuesto epigrafiado en forma de goma amarilla. EM (m/e) = 233,2 (M+H).

5 Ejemplo A.38

Obtención del clorhidrato de la rac-4-metil-6-fenil-4-aza-espiro[2.5]oct-6-ilamina



a) paso 1: rac-(4-metil-6-fenil-4-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-carbamato de tert-butilo

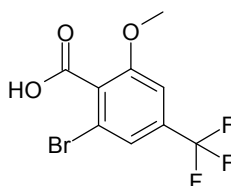


10 Se enfría a -70°C una solución de 333 μl (1,0 mmoles) de una solución 3 M de bromuro de etil-magnesio en éter en 4 ml de THF. Se le añade por goteo una solución de 124 μl (0,42 mmoles) de isopropóxido de titanio en 0,4 ml de THF. Se agita la mezcla ligeramente marrón durante 2 minutos. Se le añade por goteo una solución de 122 mg (0,4 mmoles) de rac-(1-metil-6-oxo-3-fenil-piperidin-3-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo A.22, paso 2) en 2,4 ml de THF. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se trata con una solución de cloruro amónico al 20 %. Se añaden agua y acetato de etilo. Se filtra la suspensión blanca a través de un lecho de Dicalite. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 14 mg (11 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 317,2 (M+H).

20 b) paso 2: clorhidrato de la rac-4-metil-6-fenil-4-aza-espiro[2.5]oct-6-ilamina
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.22, paso 4, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(4-metil-6-fenil-4-aza-espiro[2.5]-oct-6-il)-carbamato de tert-butilo. EM (m/e) = 217,4 (M+H).

25 Ejemplo B.1

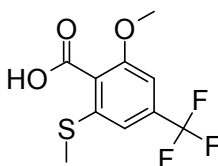
Obtención del ácido 2-bromo-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico



30 Al THF (70 ml) enfriado a -75°C se le añaden por goteo 36 ml (50,0 mmoles) de una solución 1,4 M de sec-BuLi en ciclohexano en 5 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . Se añaden por goteo a una temperatura por debajo de -70°C en 5 minutos 7,5 ml (50,0 mmoles) de TMEDA. Se le añade por goteo durante un período de 20 minutos una solución de 5,0 g (22,71 mmoles) del ácido 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzoico (comercial) en THF (25 ml). Se agita la solución verde oscuro a -75°C durante 2 horas. Se le añade por goteo una solución de 29,6 g (90,84 mmoles) de 1,2-dibromotetracloroetano en THF (30 ml). Se agita la suspensión blanca mate a -75°C durante 1 hora y se deja calentar a temperatura ambiente. Se trata la solución amarilla con la adición por goteo de 60 ml de agua enfriando con un baño de hielo. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (70 ml) y agua (30 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml), se acidifica con HCl al 25 % y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se agita el producto en bruto en heptano, se filtra y se seca. Se recristaliza el sólido en heptano (7 ml) y acetato de etilo (2 ml), obteniéndose 815 mg (12 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 298,9 (M-H).

Ejemplo B.2

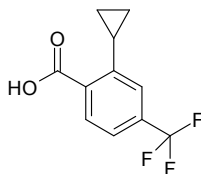
Obtención del ácido 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-tri-fluorometil-benzoico



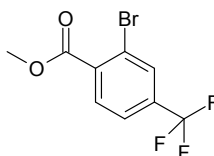
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo B.1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzoico (comercial) y el disulfuro de dimetilo.

5 Ejemplo B.3

Obtención del ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico

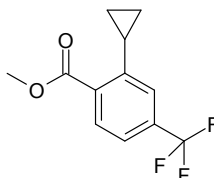


a) paso 1: 2-bromo-4-trifluorometil-benzoato de metilo



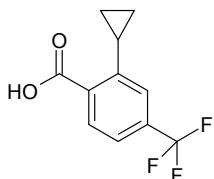
- 10 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2 g (7,434 mmoles) del ácido 2-bromo-4-trifluorometil-benzoico (CAS: 328-89-2) en 20 ml de DMF se le añaden a temperatura ambiente 1,13 g (8,177 mmoles) de carbonato potásico y 557 μ l (8,921 mmoles) de yoduro de metilo. Se agita la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se vierte la mezcla sobre agua (300 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 80 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de
- 15 gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 10 % en acetato de etilo), obteniéndose 1,75 g (83 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado.

b) paso 2: 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoato de metilo



- 20 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 400 mg (1,413 mmoles) del 2-bromo-4-trifluorometil-benzoato de metilo, 146 mg (1,696 mmoles) del ácido ciclopropil-borónico, 1,21 g (4,946 mmoles) del fosfato tripotásico monohidratado, 40,9 mg (0,141 mmoles) de la triciclohexil-fosfina en 6 ml de tolueno y 0,3 ml de agua se le añaden a temperatura ambiente 15,9 mg (0,0707 mmoles) de acetato de paladio. Se agita la mezcla en un baño de aceite a 100°C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica una vez con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el compuesto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 10 % en acetato de etilo), obteniéndose 0,24 g (71 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

30 c) paso 3: ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico

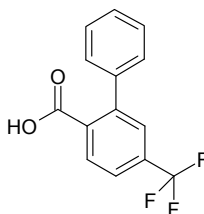


- 35 A una suspensión de 485 mg (1,986 mmoles) del 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoato de metilo en 8 ml de etanol se le añaden a temperatura ambiente 1,99 ml (3,972 mmoles) de NaOH 2 N. Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 80°C durante 30 minutos. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se evapora el etanol. Se diluye el residuo con agua, se acidifica con HCl 2 N a pH 2 y se le añade diclorometano. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío.

Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 0,197 g (27 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 229,0 (M-H).

5 Ejemplo B.4

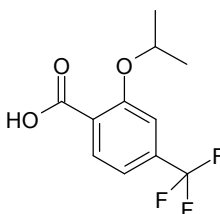
Obtención del ácido 5-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico



10 Se agita a temperatura ambiente durante 48 horas una mezcla de 300 mg (0,949 mmoles) del ácido 2-yodo-4-trifluorometilbenzoico (CAS: 54507-44-7), 239 mg (1,898 mmoles) del ácido fenilborónico, 302 mg (2,847 mmoles) de carbonato sódico y 10,7 mg (0,0475 mmoles) de acetato de paladio en 4,5 ml de agua. Se filtra la mezcla y se acidifica el líquido filtrado con HCl del 37 %. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca, obteniéndose 225 mg (89 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (m/e) = 264,9 (M+H⁺).

15 Ejemplo B.5

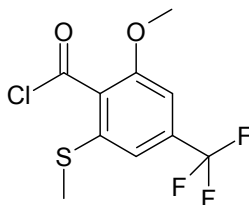
Obtención del ácido 2-isopropoxi-4-trifluorometilbenzoico



20 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 500 mg (2,271 mmoles) de 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoato de metilo (CAS: 345-28-8), 209 µl (2,725 mmoles) de 2-propanol y 706,2 mg (2,612 mmoles) de trifenilfosfina en 6,5 ml de tetrahidrofurano se le añade por goteo a 0°C una solución de 575,2 mg (2,498 mmoles) de azodicarboxilato de di-tert-butilo en 1 ml de tetrahidrofurano. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 1,5 horas. Se añade 8 ml (15,9 mmoles) de NaOH 2 N y se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 5 horas. Enfriando con un baño de hielo se extrae la mezcla reaccionante dos veces con 5 ml de éter. Se acidifica la fase acuosa a pH 1 con una solución de HCl 5 N. Se filtra el precipitado resultante y se seca con vacío, obteniéndose 444 mg (rendimiento = 78,8 %) del compuesto esperado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 247,0 (MH⁺).

Ejemplo B.6

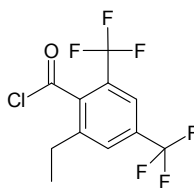
Obtención del cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometilbenzoílo



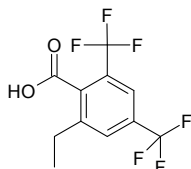
30 Se calienta en un baño de aceite a 80°C durante 4 horas una mezcla de 51 mg (0,191 mmoles) del ácido 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometilbenzoico (ejemplo B.2) y 140 µl (1,91 mmoles) de cloruro de tionilo en tolueno (0,5 ml). Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

35 Ejemplo B.7

Obtención del cloruro de 2-etil-4,6-bis-trifluorometilbenzoílo



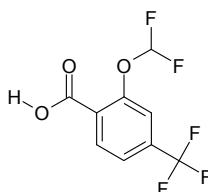
a) paso 1: ácido 2-etil-4,6-bis-trifluorometil-benzoico



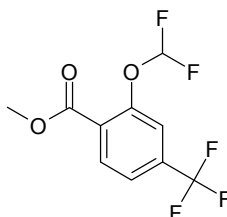
5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo B.1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 2,4-bis-trifluorometil-benzoico (comercial) y el yoduro de etilo.

Ejemplo B.8

Obtención del ácido 2-difluorometoxi-4-trifluorometil-benzoico



10 a) paso 1: 2-difluorometoxi-4-trifluorometil-benzoato de metilo



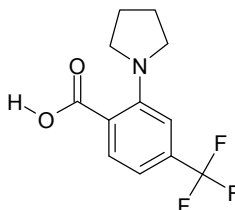
15 A una solución de 500 mg (2,271 mmoles) de 2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoato de metilo (CAS: 345-28-8) en 5 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden a temperatura ambiente 470,8 mg (3,407 mmoles) de carbonato potásico y después se le añaden por goteo de 293,4 μ l (2,725 mmoles) de clorodifluor-acetato de metilo. Se calienta la mezcla reaccionante en un baño de aceite a 65°C durante 22 horas. Se le añaden agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica 3 veces con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 449 mg del compuesto epigrafiado en forma de aceite rosado que se usa en el paso siguiente sin más purificación.

20 b) paso 2: ácido 2-difluorometoxi-4-trifluorometil-benzoico

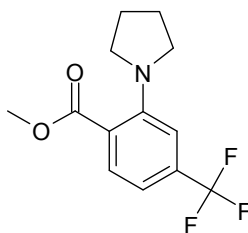
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo B.3, paso 3, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-difluorometoxi-4-trifluorometil-benzoato de metilo. EM (m/e) = 254,9 (M-H).

Ejemplo B.9

25 Obtención del ácido 2-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-benzoico



a) paso 1: 2-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-benzoato de metilo

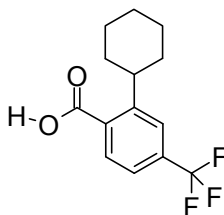


5 En atmósfera de argón, a 30 mg (0,0318 mmoles) de Pd₂dba₃, 37,9 mg (0,106 mmoles) de 2-(dicyclohexilfosfino)-bifenilo y 315 mg (1,484 mmoles) fosfato potásico tribásico se les añaden a temperatura ambiente una solución de 105,2 μ l (1,272 mmoles) de pirrolidina en 5,5 ml de tolueno seco y después 300 mg (1,06 mmoles) de 2-bromo-4-trifluorometil-benzoato de metilo (CAS: 328-89-2). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano. Se filtra la suspensión. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo con sílice (eluyente: heptano del 0 al 10 % en acetato de etilo), obteniéndose 88 mg (30,4 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (m/e) = 274,3 (MH⁺).

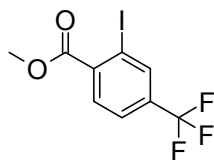
10 b) paso 2: ácido 2-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-benzoico
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo B.3, paso 3, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-benzoato de metilo. EM (m/e) = 258,0 (M-H).

Ejemplo B.10

15 Obtención del ácido 2-ciclohexil-4-trifluorometil-benzoico

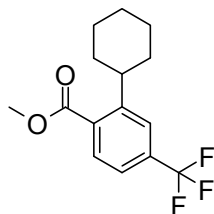


a) paso 1: 2-yodo-4-trifluorometil-benzoato de metilo



20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo B.3, paso 1, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 2-yodo-4-trifluorometil-benzoico (CAS: 54507-44-7).

b) paso 2: 2-ciclohexil-4-trifluorometil-benzoato de metilo



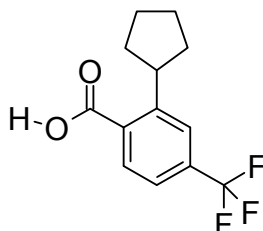
25 A una solución de 300 mg (0,909 mmoles) de 2-yodo-4-trifluorometil-benzoato de metilo, 14,4 mg (0,0455 mmoles) de Pd(dppf)Cl₂ y 10,6 mg (0,0545 mmoles) de yoduro de cobre (I) en THF (5 ml) se le añade a temperatura ambiente 2,73 ml (1,364 mmoles) de bromuro de ciclohexil-cinc (0,5 M). Se agita la mezcla durante 3 horas. Se calienta la mezcla a 50°C y se agita durante 4 horas y a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla con vacío y se disuelve en acetato de etilo. Se lava dos veces con una solución de HCl 1 N, dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico y una vez con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo con sílice (eluyente: heptano del 0 al 20 % en acetato de etilo), obteniéndose 176 mg (68 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 286 (MH⁺).

35 c) paso 3: ácido 2-ciclohexil-4-trifluorometil-benzoico

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo B.3, paso 3, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-ciclohexil-4-trifluorometil-benzoato de metilo. EM (m/e) = 271,2 (M-H).

Ejemplo B.11

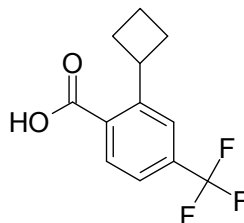
5 Obtención del ácido 2-ciclopentil-4-trifluorometil-benzoico



10 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo B.10 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-yodo-4-trifluorometil-benzoato de metilo y el bromuro de ciclopentil-cinc y posterior saponificación con hidróxido sódico. EM (m/e) = 257,0 (M-H).

Ejemplo B.12

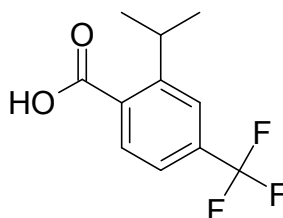
Obtención del ácido 2-ciclobutil-4-trifluorometil-benzoico



15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo B.10 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-yodo-4-trifluorometil-benzoato de metilo y el bromuro de ciclobutil-cinc y posterior saponificación con hidróxido sódico. EM (m/e) = 243,0 (M-H).

Ejemplo B.13

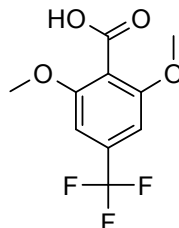
Obtención del ácido 2-isopropil-4-trifluorometil-benzoico



20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo B.10, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-yodo-4-trifluorometil-benzoato de metilo y bromuro de 2-propil-cinc y posterior saponificación con hidróxido sódico. EM (m/e) = 231,0 (M-H).

Ejemplo B.14

Obtención del ácido 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzoico

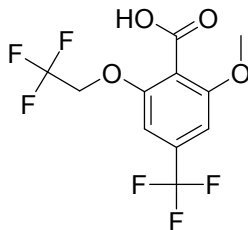


30 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de hidróxido sódico (5,66 g, 141,4 mmoles) en 33 ml de agua y 33 ml de etanol se le añade a temperatura ambiente el 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo (CAS: 51271-36-4) (3,27 g, 14,14 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante en un baño de aceite a 90°C durante 37 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden 130 ml de agua. Se recoge el producto por filtración y

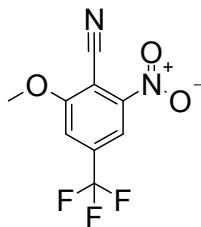
- 5 se seca, obteniéndose 3,05 g de un sólido blanco mate. En atmósfera de nitrógeno, a una solución del ácido nitrosilsulfúrico (15,6 g, 110,2 mmoles) en 9,5 ml de agua se le añade por goteo a 0°C una suspensión del material obtenido previamente en 19 ml de diclorometano. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 4,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se secan, obteniéndose 1,51 g de producto. Se filtra la fase acuosa y se seca el sólido blanco, obteniéndose 1,36 g de producto. Se mezclan ambos lotes, obteniéndose 2,87 g (93,7 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 249,1 (M-H).

Ejemplo B.15

- 10 Obtención del ácido 2-metoxi-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzoico

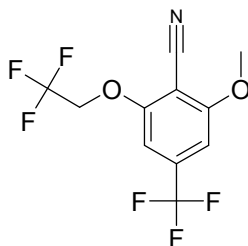


- a) paso 1: 2-metoxi-6-nitro-4-trifluorometil-benzo-nitrilo



- 15 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 3 g (11,49 mmoles) de 2,6-dinitro-4-trifluorometil-benzonitrilo (CAS: 35213-02-6) en 30 ml de metanol se le añaden a 0°C 2,3 ml (11,49 mmoles) de metóxido sódico 5 M en metanol. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1,5 horas, se vierte sobre agua helada, se agita durante 60 minutos y se recoge el producto por filtración. Se purifica el sólido en bruto en sílice (eluyente: heptano del 0 al 30 % en acetato de etilo), obteniéndose 2,24 g (79%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

- 20 b) paso 2: 2-metoxi-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-tri-fluorometil-benzonitrilo

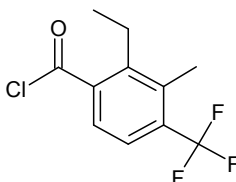


- 25 En atmósfera de argón, a una solución de 200 mg (0,804 mmoles) de 2-metoxi-6-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo en 2,4 ml de 2,2,2-trifluoretanol se le añade por goteo a 0°C una solución de 81,3 mg (1,246 mmoles) de hidróxido potásico en 600 µl de agua. Se mantiene la mezcla a reflujo durante 2 días, se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre hielo/agua. Se filtra la suspensión resultante y se seca con vacío, obteniéndose 112 mg (47%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 317,2 (M+H).

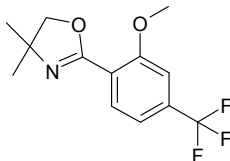
- 30 c) paso 3: ácido 2-metoxi-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzoico
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo B.14 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-metoxi-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo. EM (m/e) = 316,9 (M-H).

Ejemplo B.16

Obtención del cloruro de 2-etil-3-metil-4-trifluor-metil-benzoílo

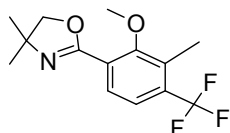


a) paso 1: 2-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol



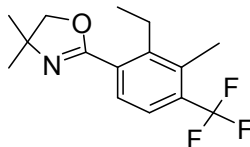
5 A una solución de 24,98 g (113 mmoles) del ácido 4-(trifluorometil)-2-metoxi-benzoico en 220 ml de tolueno se le añaden 82 ml (1,13 moles) de cloruro de tionilo y 5 gotas de dimetilformamida. Se calienta la mezcla a 80°C durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante a 50°C/10 mbares. Se disuelve el cloruro de ácido restante, 27,9 g de un líquido ligeramente amarillo, en 160 ml de diclorometano, se enfrían a 0°C y se les añade una solución de 20,34 g (228 mmoles) de 2-amino-2-metil-propan-1-ol en 60 ml de diclorometano. Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluye la suspensión blanca mate con agua, se concentra la fase acuosa y se extrae la fase orgánica 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se disuelve el producto en bruto, 33,2 g de N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metoxi-4-trifluorometil-benzamida, en forma de aceite ligeramente amarillo en 220 ml de diclorometano y se enfría a 0°C. Se le añaden por goteo 24,7 ml (340 mmoles) de cloruro de tionilo y se agita la solución ligeramente amarilla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se ajusta el pH a 10 mediante la adición de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se separa la fase acuosa y se extrae 3 veces con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo que se usa sin más purificación. EM (m/e) = 274,1 (M+H⁺).

b) paso 2: 2-(2-metoxi-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol



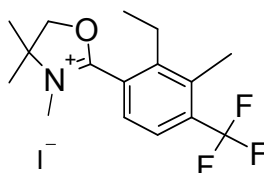
20 A una solución de 5,465 g (20 mmoles) de 2-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en 60 ml de THF seco se le añaden a < -60°C 11,0 ml (22 mmoles) una solución 2 M de diisopropilamida de litio en THF/heptanos/etilbenceno y se agita la mezcla a < -60°C durante 1,5 h. A la solución marrón oscuro resultante se le añade por goteo durante 10 min 2,5 ml (40 mmoles) de yodometano (reacción exotérmica, Ti < -48°C). Se agita la solución de color marrón claro resultante a < -50°C durante 2,5 h, se trata con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae tres veces con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan 3x con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran: 7,002 g de sólido amarillo, que se purifica mediante cromatografía flash a través de gel de sílice con heptano del 5 al 10 % en AcOEt durante 25 min y heptano/AcOEt = 90:10 durante 20 min, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 288,12 (M+H⁺).

c) paso 3: 2-(2-etil-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol



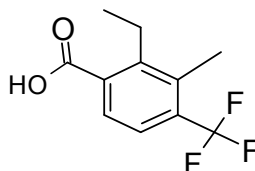
35 A una solución enfriada de 355 mg (1,17 mmoles) de 2-(2-metoxi-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en 4 ml de THF se le añaden por goteo a < 10°C durante 20 min 2,35 ml (4,7 mmoles) una solución 2 M de cloruro de etilmagnesio en THF. Se agita la solución marrón resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se trata con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (enfriada con un baño de hielo) y se extrae tres veces con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan tres veces con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se obtiene el 2-(2-etil-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en forma de aceite amarillo: EM (ISP) = 286,1 ((M+H)⁺).

40 d) paso 4: yoduro de 2-(2-etil-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazol-3-io



5 A una solución de 837 mg (2,9 mmoles) de 2-(2-etil-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en 8 ml de nitrometano se le añaden 1,47 ml (23,5 mmoles) de yoduro de metilo y en un tubo sellado se calienta la mezcla a 70°C durante 18 h. Se diluye la solución marrón con éter de metilo y tert-butilo, se filtra la suspensión, se lava el precipitado con éter de metilo y tert-butilo y se seca. Se obtiene el yoduro de 2-(2-etil-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazol-3-io en forma de sólido incoloro: EM (ISP) = 300,1 (M⁺).

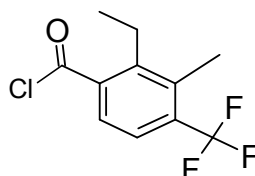
e) paso 5: ácido 2-etil-3-metil-4-trifluorometil-benzoico



10 Se calienta a 70°C durante 17 h una solución de 960 mg (2,25 mmoles) de yoduro de 2-(2-etil-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazol-3-io en 10 ml de MeOH y 5 ml de NaOH al 20 %. Se enfría la solución amarilla a t.amb., se destila el MeOH, se acidifica a pH 1 el residuo con HCl conc. y se extrae tres veces con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran: se obtiene el ácido 2-etil-3-metil-4-trifluorometil-benzoico en forma de sólido amarillo: EM (ISN) = 231,06 ((M-H)).

15

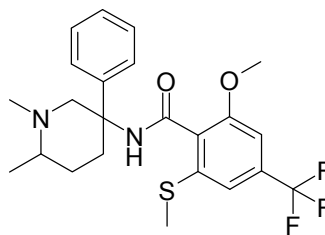
f) paso 6: cloruro de 2-etil-3-metil-4-trifluorometil-benzoílo



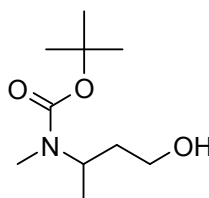
20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo B.6 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 2-etil-3-metil-4-trifluorometil-benzoico.

Ejemplo C.1

Obtención de la N-(1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida

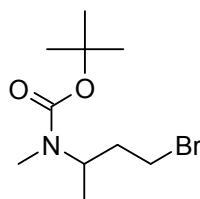


25 a) paso 1: (3-hidroxi-1-metil-propil)-metil-carbamato de tert-butilo



30 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2 g (19,39 mmoles) de 3-(metilamino)-1-butanol (comercial, CAS: 89585-18-2) en 15 ml de diclorometano se le añaden a temperatura ambiente 3,24 ml (23,27 mmoles) de trietilamina. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade por goteo una solución de 5,13 g (23,27 mmoles) de dicarbonato de di-tert-butilo en 5 ml diclorometano. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 días y se trata con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo con sílice (eluyente: heptano del 0 al 40 % en acetato de etilo), obteniéndose 3,3 g (84 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 204,3 (M+H).

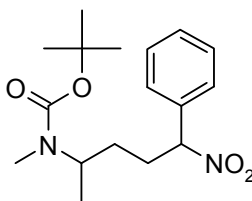
35 b) paso 2: (3-bromo-1-metil-propil)-metil-carbamato de tert-butilo



5 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 1 g (4,919 mmoles) de (3-hidroxi-1-metil-propil)-metil-carbamato de tert-butilo en 12,5 ml de diclorometano se le añaden a 0°C 1,46 g (5,411 mmoles) de trifetilfosfina y después una solución de 1,79 g (5,411 mmoles) de tetrabromuro de carbono en 3,5 ml de diclorometano. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas.

10 Se concentra la suspensión con vacío. Se purifica el residuo a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 15 % en acetato de etilo), obteniéndose 0,74 g (57 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 210,1 (M-56).

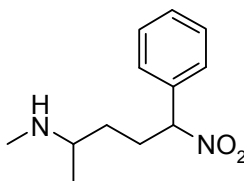
c) paso 3: metil-(1-metil-4-nitro-4-fenil-butil)-carbamato de tert-butilo



15 A una solución de 304 mg (2,219 mmoles) de nitrometil-benceno (CAS: 622-42-4) en 5 ml de tetrahidrofurano en tamices moleculares y 1,29 ml de HMPA, se le añaden por goteo a -78°C 2,91 ml (4,654 mmoles) de n-BuLi (1,6 M en hexano). Después de 45 minutos a -78°C se le añade por goteo una solución de 590,7 mg (2,219 mmoles) de (3-bromo-1-metil-propil)-metil-carbamato de tert-butilo en 1,5 ml de tetrahidrofurano con tamices moleculares. Después de 1 hora a -78°C, se deja calentar la mezcla reaccionante lentamente, durante 2 horas, a -15°C. Se enfría la mezcla otra vez a -78°C y se trata con 0,75 ml de ácido acético y con 13 ml de una solución saturada de cloruro amónico.

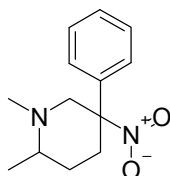
20 Se calentar a temperatura ambiente, se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo con sílice (eluyente: heptano del 0 al 10 % en acetato de etilo), obteniéndose 201 mg (28 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 323,3 (M+H).

d) paso 4: metil-(1-metil-4-nitro-4-fenil-butil)-amina



25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.22, paso 4, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de metil-(1-metil-4-nitro-4-fenil-butil)-carbamato de tert-butilo. EM (m/e) = 223,3 (M+H).

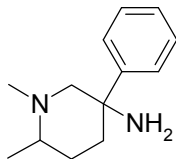
e) paso 5: 1,2-dimetil-5-nitro-5-fenil-piperidina



30 En atmósfera de argón, a una suspensión de 138 mg (0,621 mmoles) de metil-(1-metil-4-nitro-4-fenil-butil)-amina en 2,2 ml de dioxano se le añaden a temperatura ambiente 49,8 µl (0,683 mmoles) de formaldehído (al 37 % en agua). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 65°C durante 4,5 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. Se le añade sulfato sódico. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 20 % en acetato de etilo), obteniéndose 76 mg (52 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 235,3 (M+H).

35

f) paso 6: 1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-ilamina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo A.17, paso 4, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1,2-dimetil-5-nitro-5-fenil-piperidina. EM (m/e) = 205,3 (M+H).

5

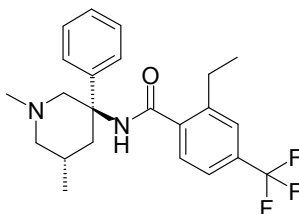
g) paso 7: N-(1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 16 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-ilamina y el cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoilo (ejemplo B.6). EM (m/e) = 453,2 (M+H).

10

Ejemplo C.2

Obtención de la N-((3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida

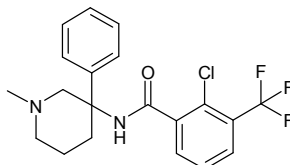


15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il-amina (ejemplo A.20) y el ácido 2-etil-4-trifluorometil-benzoico (CAS: 854531-63-8). EM (m/e) = 405,4 (M+H).

Descripción de ejemplos de compuestos activos

Ejemplo 1

rac-2-cloro-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-3-tri-fluorometil-benzamida



25 A una solución de 33 mg (0,144 mmoles) del ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (comercial), 75 mg (0,197 mmoles) de HATU y 90 µl (0,524 mmoles) de N-etildisopropilamina en DMF (1 ml) se le añade una solución de 25 mg (0,131 mmoles) de rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) en DMF (0,25 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 22 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava la solución una vez con agua y dos veces con una solución saturada de carbonato sódico. Se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 27 mg (52 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 397,2 (M+H).

30

35 De modo similar al ejemplo 1 se obtienen los compuestos de 2 a 15 de la tabla siguiente a partir de los derivados ácido y de los derivados de piperidina:

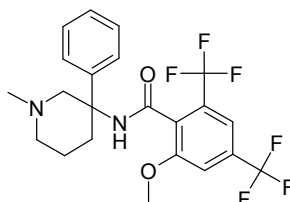
ej. nº	estructura	nombre sistemático	materiales de partida	PM hallado (MH ⁺)
--------	------------	--------------------	-----------------------	-------------------------------

ej. n°	estructura	nombre sistemático	materiales de partida	PM hallado (MH ⁺)
2		rac-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2,4-bis-trifluor-metil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2,4-bis(trifluorometil)benzoico (comercial)	431,3
3		rac-2-bromo-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-bromo-4-trifluorometil-benzoico (CAS: 328-89-2)	441,2
4		rac-2-etil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-etil-4-trifluorometil-benzoico (CAS: 854531-63-8)	391,2
5		rac-2-fluor-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-fluor-4,6-bis(trifluorometil)benzoico (comercial)	449,2
6		rac-2-cloro-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-cloro-4,6-bis(trifluorometil)benzoico (comercial)	465,1
7		rac-2-bromo-6-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-bromo-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.1)	471,1
8		rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-metil-3-p-tolil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-p-tolil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.4) y ácido 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.2)	453,3
9		(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-amida del ácido rac-4'-fluor-bifenil-2-carboxílico	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 4'-fluorbifenil-2-carboxílico (comercial)	389,1

ej. n°	estructura	nombre sistemático	materiales de partida	PM hallado (MH ⁺)
10		rac-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-piridin-3-il-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-pirid-3-il-benzoico (comercial)	372,2
11		rac-N-(1,2-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida	rac-1,2-dimetil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.5) y ácido 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.2)	453,2
12		rac-2-etoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-etoxi-4-trifluorometil-benzoico (CAS: 334018-39-2)	407,4
13		rac-2-ciclopropil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.3)	403,3
14		(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-amida del ácido rac-5-trifluorometil-bi-fenil-2-carboxílico	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 5-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B.4)	439,4
15		rac-2-isopropoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-isopropoxi-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.5)	421,2

Ejemplo 16

rac-2-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



5 A una solución de 205 mg (1,077 mmoles) de rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y 369 μ l (2,154 mmoles) de N-etilidiisopropilamina en diclorometano (2,5 ml) se le añade por goteo a temperatura ambiente una solución de 430 mg (1,4 mmoles) de cloruro de 2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzoilo (CAS: 886503-47-5) en diclorometano (2,0 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 340 mg (69 %) del compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 461,4 (M+H).

10

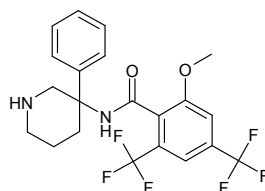
De modo similar al ejemplo 16 se obtienen los compuestos de 17 a 28 de la tabla siguiente a partir de los derivados cloruro de acilo y de los derivados de piperidina:

ej. n°	estructura	nombre sistemático	materiales de partida	PM hallado (MH ⁺)
17		rac-2,4-dicloro-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y cloruro de 2,4-dicloro-benzoilo (CAS: 98499-66-2)	363,1
18		rac-2-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-tri-fluormetil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y cloruro de 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzoilo (ejemplo B.6)	439,4
19		rac-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metilsulfanil-4-tri-fluormetil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y cloruro de 2-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzoilo (CAS: 956830-68-5)	409,3
20		rac-2-metil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y cloruro de 2-metil-4-trifluormetil-benzoilo (CAS: 98499-66-2)	377,3
21		rac-2-cloro-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-5-trifluormetil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y cloruro de 2-cloro-5-trifluormetil-benzoilo (CAS: 657-05-6)	397,2
22		(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-amida del ácido rac-naftaleno-1-carboxílico	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y cloruro de 1-naftoilo (comercial)	345,3
23		rac-4-fluor-2-metoxi-6-metil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y cloruro de 4-fluor-2-metoxi-6-metil-benzoilo (CAS: 960531-76-4)	357,4

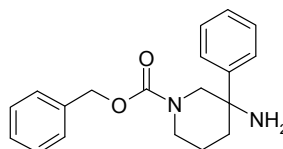
ej. n°	estructura	nombre sistemático	materiales de partida	PM hallado (MH ⁺)
24		rac-2-metil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y cloruro de 2-metil-4,6-bis-trifluorometil-benzoílo (CAS: 895580-42-4)	445,4
25		rac-2-etil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y cloruro de 2-etil-4,6-bis-trifluorometil-benzoílo (ejemplo B.7)	459,4
26		rac-N-[3-(4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida	rac-3-(4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.2) y cloruro de 2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzoílo (CAS: 886503-47-5)	479,1
27		rac-N-[3-(4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	rac-3-(4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.2) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzoílo (ejemplo B.1)	457,2
28		rac-N-[3-(4-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	rac-3-(4-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.3) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzoílo (ejemplo B.1)	473,3

Ejemplo 29

rac-2-metoxi-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida

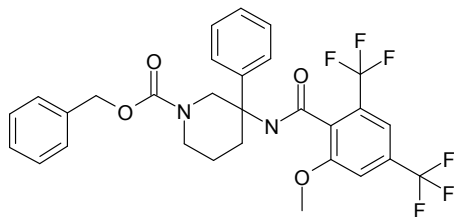


5 a) paso 1: rac-3-amino-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo



A una solución a reflujo de 500 mg (1,486 mmoles) de rac-3-azido-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo (ejemplo A.1, paso 2) y 281 mg (7,43 mmoles) de NaBH₄ en THF (5 ml) se le añade por goteo 2,0 ml de metanol durante 1,5 horas. Se mantiene la mezcla a reflujo durante una hora más y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añaden 114 mg (3 mmoles) de NaBH₄ y se mantiene la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se acidifica con HCl 1 N. Se basicifica la mezcla con NaOH 1 N y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 220 mg (48 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 311,4 (M+H).

b) paso 2: rac-3-(2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzoilamino)-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo



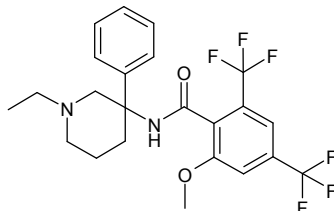
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 16 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-3-amino-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo y el cloruro de 2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzoilo (CAS: 886503-47-5).

c) paso 3: rac-2-metoxi-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida

A una solución de 445 mg (0,767 mmoles) de rac-3-(2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzoilamino)-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo en metanol (4,5 ml) se le añaden 44 mg de Pd al 10 % sobre C. Se agita la mezcla en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 hora. Se purga el aparato con argón. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 330 mg (96 %) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 447,3 (M+H).

Ejemplo 30

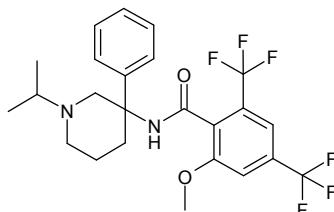
rac-N-(1-etil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



A una solución de 25 mg (0,056 mmoles) de rac-2-metoxi-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida en 0,25 ml de diclorometano se le añaden 19,7 µl (0,112 mmoles) de N-etildiisopropilamina y finalmente 6,0 µl (0,0728 mmoles) de yodoetano. Se agita la solución a temperatura ambiente durante 20 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 15 mg (58 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 475,2 (M+H).

Ejemplo 31

rac-N-(1-isopropil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



A una solución de 35,7 mg (0,08 mmoles) de rac-2-metoxi-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida en metanol se le añaden 28 µl (0,48 mmoles) de ácido acético, 59 µl (0,8 mmoles) de acetona y finalmente 30 mg (0,4 mmoles) de cianoborhidruro sódico. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se vierte el residuo sobre acetato de etilo. Se lava la mezcla una vez con una solución de NaOH 1 N, una vez con agua y una vez con salmuera. Se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 33 mg (85 %) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 489,4 (M+H).

De modo similar al ejemplo 31 se obtienen los compuestos de 32 a 34 de la tabla siguiente a partir de la rac-2-metoxi-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida y de derivados carbonilo:

ej. n°	estructura	nombre sistemático	materiales de partida	PM hallado (MH ⁺)
32		rac-N-(1-ciclopentil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida	ciclopentanona	515,5
33		rac-N-(1-ciclopropilmetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida	ciclopropanocarboxaldehído	501,3
34		rac-2-metoxi-N-[3-fenil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-3-il]-4,6-bis-trifluorometil-benzamida	tetrahidro-4H-piran-4-ona	531,3

Los compuestos de los ejemplos 35-38 se obtienen por separación del material racémico por HPLC quiral:

ej. n°	estructura	nombre sistemático	material racémico de partida	tiempo de retención (min.) *	PM hallado (MH ⁺)
35		2-metoxi-N-((S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida	rac-2-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 16)	5,4	461,4
36		2-metoxi-N-((R)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida	rac-2-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 16)	10,3	461,4
37		2-metoxi-N-((S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida, clorhidrato	rac-2-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 18)	7,3	439,3
38		2-metoxi-N-((R)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida, clorhidrato	rac-2-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 18)	14,1	439,3

*: Condiciones de la separación analítica: columna: Chiralpak AD; eluyente: isopropanol al 15 % en heptano; caudal: 35 ml, detección UV: 254 nm.

De modo similar al ejemplo 1 se obtienen los compuestos de 39 a 44 de la tabla siguiente a partir de los derivados ácido y de los derivados piperidina:

ej. n°	estructura	nombre sistemático	materiales de partida	PM hallado (MH ⁺)
39		rac-2-difluor-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-difluorometoxi-4-trifluor-metil-benzoico (ejemplo B.8)	429,2
40		rac-2-cloro-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-trifluorometil-nicotinamida, clorhidrato	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)-nicotínico (comercial)	398,1
41		rac-2-cloro-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-trifluorometil-nicotinamida, clorhidrato	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-pirrolidin-1-il-4-trifluor-metil-benzoico (ejemplo B.9)	432,4
42		(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-amida del ácido rac-4-ciclopropil-2-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 4-ciclopropil-2-trifluor-metilpirimidina-5-carboxílico (comercial)	405,4
43		rac-2-ciclohexil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-ciclohexil-4-trifluor-metil-benzoico (ejemplo B.10)	445,4
44		rac-2-ciclopentil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-ciclopentil-4-trifluor-metil-benzoico (ejemplo B.11)	431,3

De modo similar al ejemplo 16 se obtienen los compuestos de 45 a 48 de la tabla siguiente a partir de los derivados cloruro de acilo y de los derivados de piperidina:

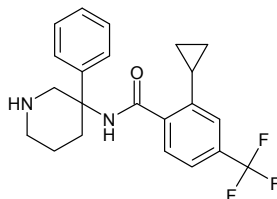
5

ej. n°	estructura	nombre sistemático	materiales de partida	PM hallado (MH ⁺)
45		rac-N-[3-(3-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida, clorhidrato	rac-3-(3-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.6) y cloruro de 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzoílo (ejemplo B.6)	473,2

46		rac-2-metoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-6-metilsulfanil-4-trifluometil-benzamida	rac-3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.7) y cloruro de 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzoilo (ejemplo B.6)	469,2
47		rac-N-(5-fluor-1'-metil-1',4',5',6'-tetrahidro-2H-[2,3']bipiridinil-3'-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluometil-benzamida	rac-5-fluor-1'-metil-1',4',5',6'-tetrahidro-2H-[2,3']bipiridinil-3'-ilamina (ejemplo A.8) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzoilo (ejemplo B.6)	458,2
48		rac-N-(5-fluor-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	rac-5-fluor-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.9) y cloruro de 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzoilo (ejemplo B.6)	457,2

Ejemplo 49

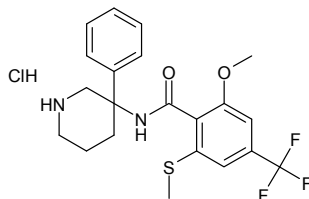
rac-2-ciclopropil-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4-tri-fluormetil-benzamida



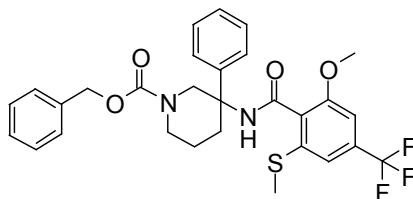
- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 29 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-3-amino-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo y el ácido 2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzoico (ejemplo B.3). EM (m/e) = 389,1 (MH+).

Ejemplo 50

clorhidrato de la rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida



- 10 a) paso 1: rac-3-(2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzoilamino)-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo



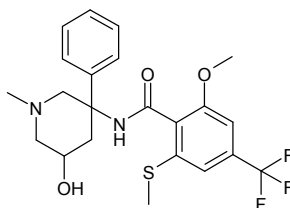
- 15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 16 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-3-amino-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo (ejemplo 29, paso 1) y el cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzoilo (ejemplo B.6). EM (m/e) = 559,1 (MH+).

b) paso 2: clorhidrato de la rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida

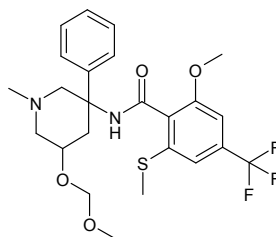
En atmósfera de argón, a una solución de 50 mg (0,0895 mmoles) de rac-3-(2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometilbenzoilamino)-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de bencilo en 1 ml de etanol se le añaden a temperatura ambiente 57 mg (0,895 mmoles) de formiato amónico y 50 mg de Pd al 10 % sobre C. Se mantiene la mezcla a reflujo durante 20 minutos, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se vierte el residuo sobre agua. Se basicifica la fase acuosa con una solución 2 M de Na₂CO₃ y se extrae 3 veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 13,4 mg de producto que se disuelve en metanol. Se acidifica la solución con una solución de HCl 1,6 M en metanol. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 13 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 425,1(MH⁺).

Ejemplo 51

rac-N-(5-hidroxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida



a) paso 1: rac-2-metoxi-N-(5-metoximetoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida



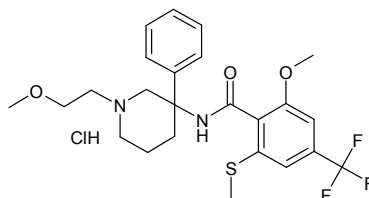
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 16 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-5-metoximetoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.10) y el cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoilo (ejemplo B.6). EM (m/e) = 499,3 (MH⁺).

b) paso 2: rac-N-(5-hidroxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida

A una solución de 17 mg (0,0341 mmoles) de rac-2-metoxi-N-(5-metoximetoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida en 0,5 ml de metanol se le añaden 102 µl (0,102 mmoles) de una solución acuosa 1 N de HCl. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y después en baño de aceite a 65°C durante 24 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se vierte el residuo sobre agua. Se basicifica la fase acuosa con una solución Na₂CO₃ 2 M y se extrae 3 veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 8 mg (52 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 455,2 (MH⁺).

Ejemplo 52

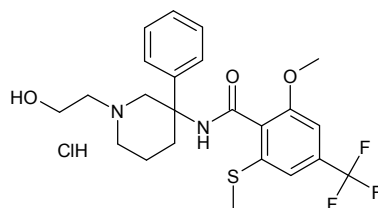
clorhidrato de la rac-2-metoxi-N-[1-(2-metoxi-etil)-3-fenil-piperidin-3-il]-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de la rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 50) y el éter de metilo y 2-bromoetilo. EM (m/e) = 483,2 (MH⁺).

Ejemplo 53

clorhidrato de la rac-N-[1-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida

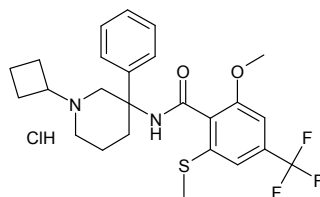


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de la rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 50) y el 2-yodoetanol. EM (m/e) = 469,2 (MH⁺).

5

Ejemplo 54

clorhidrato de la rac-N-(1-ciclobutil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida

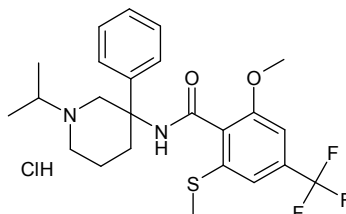


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 31 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de la rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 50) y la ciclobutanona. EM (m/e) = 479,1 (MH⁺).

10

Ejemplo 55

clorhidrato de la rac-N-(1-isopropil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 31 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de la rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 50) y la acetona. EM (m/e) = 467,2 (MH⁺).

15

Los compuestos de los ejemplos 56-57 se obtiene por separación del material racémico mediante HPLC quiral y posterior formación de la sal clorhidrato con HCl/metanol:

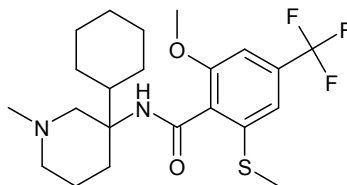
20

ej. nº	estructura	nombre sistemático	materia racémico de partida	tiempo de retención (min.)*	PM hallado (MH ⁺)
56		2-ciclopropil-N-((S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida, clorhidrato	rac-2-ciclopropil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 13)	5,6	403,3
57		2-ciclopropil-N-((R)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida, clorhidrato	rac-2-ciclopropil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 13)	18,8	403,3

*: Condiciones de la separación analítica: columna: Chiralpak AD; eluyente: isopropanol al 15 % en heptano; caudal: 35 ml, detección UV: 254 nm.

Ejemplo 58

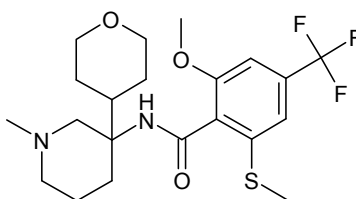
rac-N-(3-ciclohexil-1-metil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida



- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 16 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-3-ciclohexil-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.11) y el cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoílo (ejemplo B.6). EM (m/e) = 445,2 (MH⁺).

Ejemplo 59

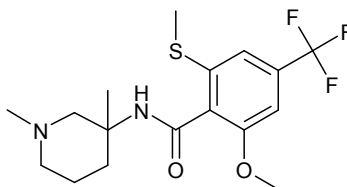
- 10 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-[1-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-3-il]-4-trifluorometil-benzamida



- 15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 16 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.12) y el cloruro de 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzoílo (ejemplo B.6). EM (m/e) = 447,2 (MH⁺).

Ejemplo 60

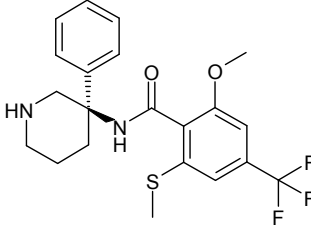
rac-N-(1,3-dimetil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzamida



- 20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 16 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del diclorhidrato de la rac-1,3-dimetil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.13) y el cloruro del 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzoílo (ejemplo B.6). EM (m/e) = 377,3 (MH⁺).

Los compuestos de los ejemplos 61-62 se han obtenido por separación del material racémico mediante HPLC quiral:

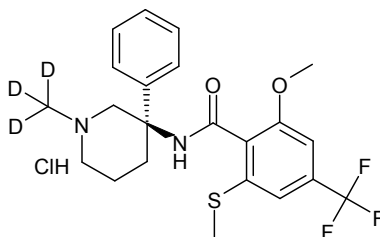
ej. n°	estructura	nombre sistemático	material racémico de partida	tiempo de retención (min.) *	PM hallado (MH ⁺)
61		2-metoxi-6-metil-sulfanil-N-((S) o (R)-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 50)	11,0	425,1

62		2-metoxi-6-metil-sulfanil-N-((R) o (S)-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 50)	13,5	425,1
----	---	---	---	------	-------

*: Condiciones de la separación analítica: columna: Chiralpak AD; eluyente: isopropanol al 15 % en heptano.

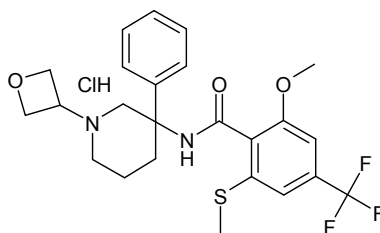
Ejemplo 63

clorhidrato de la [2H-metil]-2-metoxi-N-(R) o (S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida



5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((R) o (S)-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 62) y el yoduro de tri-deutero-metilo. EM (m/e) = 442,3 (MH+).

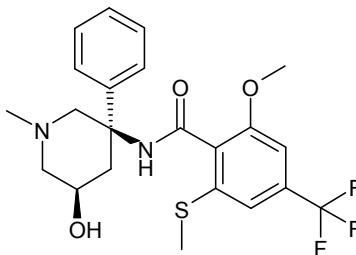
10 Ejemplo 64
clorhidrato de la rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-oxetan-3-il-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida



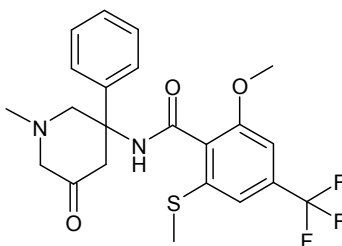
15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 31 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de la rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 50) y la oxetanona. EM (m/e) = 481,1 (MH+).

Ejemplo 65

N-((3RS,5RS)-5-hidroxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida



20 a) paso 1: rac-2-metoxi-N-(1-metil-5-oxo-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida



5 A una solución de 11 μ l (0,21 mmoles) de cloruro de oxalilo en 0,8 ml de diclorometano se le añade a -50°C una solución de 17,2 μ l de DMSO en 0,2 ml de diclorometano durante un período de 15 minutos. Se agita la mezcla reaccionante durante 10 minutos y después se le añade durante un período de 15 minutos una solución de 50 mg (0,11 mmoles) de rac-N-(5-hidroxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 51) en 0,8 ml de diclorometano. Después de 30 min de agitación se añade 77 μ l (0,55 mmoles) de trietilamina. Se agita la mezcla reaccionante durante 15 minutos, se deja calentar a temperatura ambiente, se trata con agua y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 15 % en acetato de etilo), obteniéndose 44 mg (89 %) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 453,1 (MH⁺).

15 b) paso 2: N-((3RS,5RS)-5-hidroxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida
 A una solución de 23 mg (0,0508 mmoles) de rac-2-metoxi-N-(1-metil-5-oxo-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzamida en 0,46 ml de metanol se le añaden 3,9 mg (0,102 mmoles) de borhidruro sódico. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trata con 1,0 ml de HCl 1 N y se agita durante 15 minutos. Se le añade agua y se basifica la mezcla con una solución 2 M de carbonato sódico. Se extrae la mezcla 3 veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 4,5 mg (20 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 455,2 (MH⁺).

20 De modo similar al ejemplo 1 se obtienen los compuestos de 66 a 84 de la tabla siguiente a partir de los derivados ácidos y de los derivados de piperidina:

ej. n°	estructura	nombre sistemático	materiales de partida	PM hallado (MH ⁺)
66		rac-2-ciclobutil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida, clorhidrato	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-ciclobutil-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.12)	417,3
67		rac-N-[3-(2,4-difluorfenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzamida	rac-3-(2,4-difluorfenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.14) y ácido 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.2)	475,5
68		rac-N-[3-(2-fluorfenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzamida	rac-3-(2-fluorfenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.15) y ácido 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.2)	457,6

69		rac-N-[3-(2,5-di-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	rac-3-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il-amina (ejemplo A.16) y ácido 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzoico (ejemplo B.2)	475,5
70		rac-2-isopropil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluor-metil-benzamida, clorhidrato	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-isopropil-4-trifluor-metil-benzoico (ejemplo B.13)	405,4
71		rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetra-hidro-2H-[3,4']-bipiridinil-3-il)-4-trifluor-metil-benzamida	rac-1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,4']-bipiridinil-3-ilamina (ejemplo A.17) y ácido 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzoico (ejemplo B.2)	440,2
72		rac-2-etil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetra-hidro-2H-[3,4']-bipiridinil-3-il)-4-trifluor-metil-benzamida, clorhidrato	rac-1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,4']-bipiridinil-3-ilamina (ejemplo A.17) y ácido 2-etil-4-trifluor-metil-benzoico (CAS: 854531-63-8)	392,2
73		rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetra-hidro-2H-[3,3']-bipiridinil-3-il)-4-trifluor-metil-benzamida	rac-1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,3']-bipiridinil-3-ilamina (ejemplo A.18) y ácido 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzoico (ejemplo B.2)	440,2
74		rac-2-etil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetra-hidro-2H-[3,3']-bipiridinil-3-il)-4-trifluor-metil-benzamida, clorhidrato	rac-1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,3']-bipiridinil-3-ilamina (ejemplo A.18) y ácido 2-etil-4-trifluor-metil-benzoico (CAS: 854531-63-8)	392,2
75		2-metoxi-N-((3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	(3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.19) y ácido 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzoico (ejemplo B.2)	469,2

76		2-ciclopropil-N-((3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	(3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.19) y ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.3)	433,4
77		2-etil-N-((3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	(3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.19) y ácido 2-etil-4-trifluorometil-benzoico (CAS: 854531-63-8)	421,1
78		rac-2,4-dicloro-6-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida, clorhidrato	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2,4-dicloro-6-metoxi-benzoico (CAS: 92294-09-4)	393
79		rac-4-metoxi-2,6-dimetil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 4-metoxi-2,6-dimetil-benzoico (CAS: 37934-89-7)	353,3
80		rac-2,6-dimetoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.14)	423,2
81		rac-2-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y ácido 2-metoxi-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.15)	491,2

82		2-ciclopropil-N-((3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida, clorhidrato	(3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il-amina (ejemplo A.20) y ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.3)	417,3
83		rac-2-ciclopropil-4-trifluorometil-N-(1,5,5-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida	rac-1,5,5-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il-amina (ejemplo A.21) y ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.3)	431,3
84		rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-N-(1,6,6-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida, clorhidrato	rac-1,6,6-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il-amina (ejemplo A.22) y ácido 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.2)	467,2

De modo similar al ejemplo 16 se obtienen los compuestos de 85 a 105 de la tabla siguiente a partir de los derivados cloruro de acilo y de los derivados de piperidina:

ej. n°	estructura	nombre sistemático	materiales de partida	PM hallado (MH ⁺)
85		N-((3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzamida, clorhidrato	(3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il-amina (ejemplo A.20) y cloruro de 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.6)	453,5
86		2-metoxi-N-((3RS,5SR)-5-metoxi-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida	rac-5-metoximetoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il-amina (ejemplo A.10) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.6)	499,3
87		rac-N-[3-(3-bromo-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzamida, clorhidrato	rac-3-(3-bromo-fenil)-1-metil-piperidin-3-il-amina (ejemplo A.23) y cloruro de 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzoico (ejemplo B.6)	517,2

ej. n°	estructura	nombre sistemático	materiales de partida	PM hallado (MH ⁺)
88		rac-N-[3-(2-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	rac-3-(2-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.24) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzoílo (ejemplo B.6)	491,1
89		rac-2-metoxi-6-metil-sulfanil-N-[1-metil-3-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidin-3-il]-4-trifluormetil-benzamida	rac-1-metil-3-(3-tri-fluor-metil-fenil)-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.26) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzoílo (ejemplo B.6)	507,2
90		rac-2-metoxi-6-metil-sulfanil-N-[1-metil-3-(3-trifluormetoxi-fenil)-piperidin-3-il]-4-trifluormetil-benzamida	rac-1-metil-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.27) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzoílo (ejemplo B.6)	523,1
91		rac-2-metoxi-N-[3-(3-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-6-metilsulfanil-4-tri-fluormetil-benzamida	rac-3-(3-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.28) y cloruro de 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzoílo (ejemplo B.6)	469,2
92		rac-N-[3-(3-difluor-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida, formiato	rac-3-(3-difluormetoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.29) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzoílo (ejemplo B.6)	505,2
93		rac-N-[3-(3-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida, formiato	rac-3-(3-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.30) y cloruro de 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzoílo (ejemplo B.6)	457,2
94		rac-N-[3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	rac-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.31) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzoílo (ejemplo B.6)	491,1

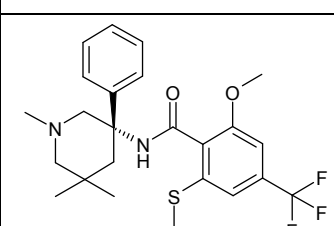
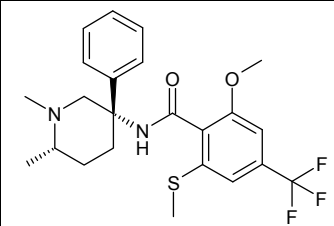
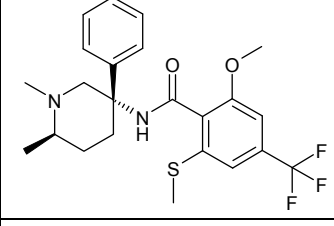
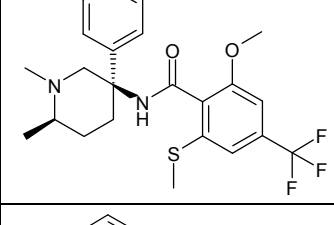
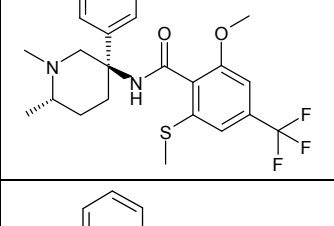
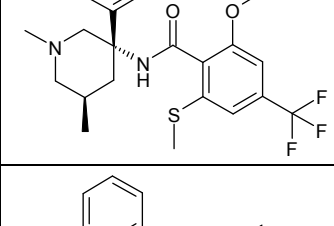
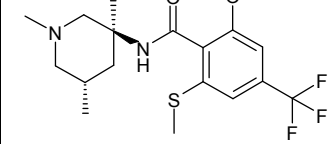
ej. n°	estructura	nombre sistemático	materiales de partida	PM hallado (MH ⁺)
95		rac-N-[3-(3,4-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	rac-3-(3,4-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il-amina (ejemplo A.32) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzoílo (ejemplo B.6)	475,1
96		rac-2-metoxi-6-metil-sulfanil-N-(1-metil-3-m-tolil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida	rac-1-metil-3-m-tolil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.33) y cloruro de 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzoílo (ejemplo B.6)	453,2
97		rac-N-[3-(4-fluor-3-metil-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	rac-3-(4-fluor-3-metil-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.34) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzoílo (ejemplo B.6)	471,2
98		rac-N-[3-(3,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	rac-3-(3,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il-amina (ejemplo A.35) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzoílo (ejemplo B.6)	475,1
99		rac-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-N-(1,5,5-tri-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida, clorhidrato	rac-1,5,5-trimetil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.21) y cloruro de 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzoílo (ejemplo B.6)	467,2
100		rac-N-[3-(3-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida	rac-3-(3-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.6) y cloruro de 2-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzoílo (CAS: 956830-68-5)	443,1
101		rac-2-cloro-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y cloruro de 2-cloro-4-trifluormetil-benzoílo (CAS: 76286-03-8)	397,1
102		rac-2-metoxi-6-metil-sulfanil-N-[1-metil-3-(3-tiazol-2-il-fenil)-piperidin-3-il]-4-tri-fluormetil-benzamida, formiato	rac-1-metil-3-(3-tiazol-2-il-fenil)-piperidin-3-il-amina (ejemplo A.36) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzoílo (ejemplo B.6)	522,1

ej. n°	estructura	nombre sistemático	materiales de partida	PM hallado (MH ⁺)
103		rac-2-etil-3-metil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida, formiato	rac-1-metil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.1) y cloruro de 2-etil-3-metil-4-trifluormetil-benzoílo (ejemplo B.16)	405,2
104		rac-N-(1-tert-butil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida	rac-1-tert-Butil-3-fenil-piperidin-3-ilamina (ejemplo A.37) y cloruro de 2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzoílo (ejemplo B.6)	481,2
105		rac-2-metoxi-N-(4-metil-6-fenil-4-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida	rac-4-metil-6-fenil-4-aza-espiro[2.5]oct-6-ilamina, clorhidrato (ejemplo A.38) y cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzoílo (ejemplo B.6)	465,2

Los compuestos de los ejemplos 106-128 se obtienen por separación del material racémico mediante HPLC quiral:

ej. n°	estructura	nombre sistemático	material racémico de partida	tipo columna	tiempo retención (min.) *	PM hallado (MH ⁺)
106		N-((3S,5R) o (3R,5S))-5-hidroxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida, clorhidrato	rac-N-(5-hidroxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo 51)	A	6,9	455,2
107		N-((3R,5S) o (3S,5R))-5-hidroxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida, clorhidrato	rac-N-(5-hidroxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo 51)	A	10,2	455,2
108		2-metoxi-N-((3R,5S) o (3S,5R))-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida	2-metoxi-N-((3RS,5SR))-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo 75)	B	22,7	469,2

ej. nº	estructura	nombre sistemático	material racémico de partida	tipo columna	tiempo retención (min.) *	PM hallado (MH ⁺)
109		2-metoxi-N-((3S,5R) o (3R,5S))-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-tri-fluormetil-benzamida	2-metoxi-N-((3RS,5SR))-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo 75)	B	31,4	469,2
110		N-[(S o R)-3-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	rac-N-[3-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida (ejemplo 68)	A	8,0	457,2
111		N-[(R o S)-3-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	rac-N-[3-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida (ejemplo 68)	A	14,6	457,2
112		N-[(S o R)-3-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	rac-N-[3-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo 69)	A	14,6	475,1
113		N-[(R o S)-3-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	rac-N-[3-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo 69)	A	15,8	475,1
114		2-etil-N-((S o R))-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-tri-fluormetil-benzamida, clorhidrato	rac-2-etil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo 4)	A	5,4	391,2
115		2-etil-N-((R o S))-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-tri-fluormetil-benzamida, clorhidrato	rac-2-etil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo 4)	A	9,9	391,1

ej. nº	estructura	nombre sistemático	material racémico de partida	tipo columna	tiempo retención (min.) *	PM hallado (MH ⁺)
116		2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-N-((S o R)-1,5,5-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida	rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-N-(1,5,5-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida, clorhidrato (ejemplo 99)	C	9,8	467,2
117		N-((3S,6S) o (3R,6R))-1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	N-(1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo C.1)	A	7,5	453,2
118		N-((3S,6R) o (3R,6S))-1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	N-(1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo C.1)	A	8,9	453,2
119		N-((3R,6R) o (3S,6S))-1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	N-(1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo C.1)	A	10,8	453,2
120		N-((3R,6S) o (3S,6R))-1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	N-(1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo C.1)	A	15,7	453,2
121		N-((3S,5R) o (3R,5S))-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	N-((3RS,5SR))-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida, clorhidrato (ejemplo 85)	C	14,4	453,2
122		N-((3R,5S) o (3S,5R))-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluor-metil-benzamida	N-((3RS,5SR))-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida, clorhidrato (ejemplo 85)	C	17,7	453,2

ej. nº	estructura	nombre sistemático	material racémico de partida	tipo columna	tiempo retención (min.) *	PM hallado (MH ⁺)
123		N-((3S,5R) o (3R,5S))-1,5-dimetil-3-fenilpiperidin-3-il)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida	N-((3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenilpiperidin-3-il)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo C.2)	A	5,6	405,2
124		N-((3R,5S) o (3S,5R))-1,5-dimetil-3-fenilpiperidin-3-il)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida	N-((3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenilpiperidin-3-il)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo C.2)	A	17,8	405,2
125		2-etil-N-((3R,5S) o (3S,5R))-5-metoxi-1-metil-3-fenilpiperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	2-etil-N-((3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenilpiperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 77)	B	7,1	421,2
126		2-ciclopropil-N-((3R,5S) o (3S,5R))-5-metoxi-1-metil-3-fenilpiperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	2-ciclopropil-N-((3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenilpiperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 76)	C	18	433,4
127		2,6-dimetoxi-N-((S) o (R))-1-metil-3-fenilpiperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-2,6-dimetoxi-N-(1-metil-3-fenilpiperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 80)	B	9,7	423,2
128		2,6-dimetoxi-N-(R o (S))-1-metil-3-fenilpiperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida	rac-2,6-dimetoxi-N-(1-metil-3-fenilpiperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 80)	B	20,7	423,2

*: Condiciones de la separación analítica: columna: A: Chiralpak AD; B: Lux 2 celulosa; C: Reprosil chiral NR; eluyente: isopropanol al 15 % en heptano.

5 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado en concreto que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1).

Los compuestos se investigan con arreglo al método que se describe seguidamente.

10

Soluciones y materiales

ES 2 445 143 T3

Medio DMEM completo: mezcla nutriente F-12 (Gibco Life-technologies), suero fetal bovino (FBS) al 5 %, (Gibco Life technologies), penicilina/estreptomicina al 1 % (Gibco Life technologies), higromicina: 0,6 mg/ml (Gibco Life technologies), glutamina 1 mM (Gibco Life technologies).

Tampón de absorción (UB): NaCl 150 mM, Hepes-tris 10 mM, pH 7,4, CaCl₂ 1 mM, KCl 2,5 mM, MgSO₄ 2,5 mM, (+)-D-glucosa 10 mM.

Células Flp-inTM-CHO (Invitrogen nº de catálogo: R758-07) transfectadas de forma estable con cDNA de mGlyT-1b.

Ensayo de inhibición de la absorción de glicina (mGlyT-1b)

En el día 1 se depositan en placas de cultivo de 96 hoyos las células de mamífero (Flp-inTM-CHO), transfectadas con cDNA de mGlyT-1b, con una densidad de 40.000 células/hoyo en medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2, se aspira el medio y se lavan las células dos veces con tampón de absorción (UB). A continuación se incuban las células a 22°C durante 20 min (i) sin competidor potencial, (ii) con glicina no radiactiva 10 mM, o (iii) con una concentración de un inhibidor potencial. Se utiliza un abanico de concentraciones del potencial inhibidor para generar datos para calcular la concentración de inhibidor que provoca un efecto del 50 % (p.ej. IC₅₀, la concentración de competidor que inhibe en un 50 % la absorción de la glicina). Después se añade de inmediato una solución que contiene la glicina-[H³] 60 nM (11-16 Ci/mmoles) y glicina no radiactiva 25 µM. Se incuban las placas con agitación suave y se interrumpe la reacción pos aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Se lisan las células con el líquido de centelleo, se agitan durante 3 horas y se realiza el recuento de la radiactividad de las células en un contador de centelleo.

Los compuestos descritos en los ejemplo 1-60 han arrojado valores de IC₅₀ <1,0 µM. Los datos preferidos de IC₅₀ (<0,2 µM) de los compuestos 1-128 se recogen en la tabla 1.

Tabla 1

ejemplo	datos IC ₅₀ (µM)	ejemplo	datos IC ₅₀ (µM)
4	0,0264	77	0,0881
5	0,1074	80	0,1759
7	0,0854	82	0,0253
11	0,0202	83	0,03
13	0,013	84	0,0173
16	0,1379	85	0,0313
18	0,0244	86	0,0715
19	0,0672	87	0,0396
25	0,1256	88	0,1457
26	0,0593	89	0,107
27	0,0262	91	0,1132
28	0,0277	93	0,0479
36	0,0839	94	0,0596
37	0,1817	95	0,0515
38	0,0101	96	0,0682
39	0,1843	97	0,1851
45	0,0245	98	0,0622
46	0,1693	99	0,0366
47	0,1811	103	0,0773
48	0,1973	104	0,1734
51	0,0582	105	0,0293
55	0,0777	107	0,0312
56	0,1617	108	0,0409
57	0,0227	109	0,1507
58	0,1561	111	0,0573
63	0,0100	113	0,0564
66	0,243	115	0,0259
67	0,1289	116	0,0358
68	0,1746	117	0,0324
69	0,1175	119	0,0139
70	0,1973	120	0,0127
71	0,0559	121	0,0165
72	0,0369	124	0,0127
73	0,0544	125	0,1761
74	0,1226	126	0,0312
75	0,0538	128	0,1255
76	0,0929		

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales y similares. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos o similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes y emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para su producción que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o varias sustancias adicionales terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son aquellas que incluyen los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de la esquizofrenia, del trastorno cognitivo y de la enfermedad de Alzheimer.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación de 0,01 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I al día, o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria podrá administrarse en una dosis única o dividirse en varias subdosis, y además podrá rebasarse el límite superior, si se considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda):

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación:

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se seca el granulado a 50°C.
3. Se pasa el granulado por un molino idóneo.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

Formulación de cápsulas:

Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	almidón de maíz	25	35	40	70
4.	talco	10	15	10	25
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	total	200	200	300	600

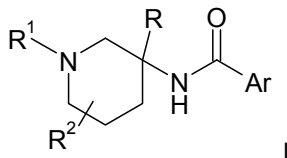
Procedimiento de fabricación:

5

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general



5

en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, CD₃, -(CH₂)_n-CHO, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇, en donde el cicloalquilo es un anillo saturado o parcialmente saturado o es heterocicloalquilo, elegido del grupo constituido por piperacínilo, pirrolidinilo, oxetanilo, morfolinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo;

10 R² es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, dialquilo C₁₋₇, -OCH₂-O-alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇; o el anillo piperidina junto con R² forma un anillo espiro, elegido entre 4-aza-espiro[2.5]oct-6-ilo;

15 Ar es arilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, cicloalquilo C₃₋₇, en donde el cicloalquilo es un anillo saturado o parcialmente saturado, alcoxi C₁₋₇, S-alquilo C₁₋₇, heteroarilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ elegido del grupo constituido por piperacínilo, pirrolidinilo, oxetanilo, morfolinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo o por fenilo opcionalmente sustituido por R' y

15 R' es halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, o es heteroarilo;

20 R es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, en donde el cicloalquilo es un anillo saturado o parcialmente saturado, heterocicloalquilo, elegido del grupo constituido por piperacínilo, pirrolidinilo, oxetanilo, morfolinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo, o es arilo o heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos R';

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica, o a su enantiómero y/o isómero óptico correspondiente.

25

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₁₋₇.

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en el que Ar y R son ambos fenilo.

30 4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en el que el resto fenilo de Ar está sustituido por lo menos por dos grupos CF₃.

5. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, dicho compuesto es:

35 rac-2-fluor-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 rac-2-etil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida o
 2-metoxi-N-((R)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida.

40 6. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en el que el resto fenilo de Ar está sustituido por lo menos por un grupo CF₃.

7. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6, dicho compuesto es:

45 rac-2-etil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-bromo-6-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-(1,2-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-ciclopropil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 50 rac-N-[3-(4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(4-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 2-metoxi-N-((S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 2-metoxi-N-((R)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-difluormetoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 55 rac-N-[3-(3-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-(5-fluor-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-(1-isopropil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 2-ciclopropil-N-((S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 60 2-ciclopropil-N-((R)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida

rac-2-ciclobutil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 5 rac-N-[3-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-isopropil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,4']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-etil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,4']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,3']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 10 rac-2-etil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,3']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida clorhidrato
 2-metoxi-N-((3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 2-ciclopropil-N-((3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 2-etil-N-((3RS,5SR)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2,6-dimetoxi-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 2-ciclopropil-N-((3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 15 2-ciclopropil-4-trifluormetil-N-(1,5,5-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-N-(1,6,6-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida
 N-((3RS,5SR)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 2-metoxi-N-((3RS,5SR)-5-metoximetoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 20 rac-N-[3-(3-bromo-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(2-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-[1-metil-3-(3-trifluormetil-fenil)-piperidin-3-il]-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-N-[3-(3-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(3-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 25 rac-N-[3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(3,4-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-metil-3-m-tolil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(4-fluor-3-metil-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-[3-(3,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 30 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-N-(1,5,5-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida
 rac-2-etil-3-metil-N-(1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-N-(1-tert-butil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-N-(4-metil-6-fenil-4-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-((3R,5S) o (3S,5R)-5-hidroxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 35 2-metoxi-N-((3R,5S) o (3S,5R)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 2-metoxi-N-((3S,5R) o (3R,5S)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-[(R o S)-3-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-[(R o S)-3-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-3-il]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 2-etil-N-((R o S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-N-((S o R)-1,5,5-trimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-benzamida
 40 N-((3S,6S) o (3R,6R)-1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-((3R,6R) o (3S,6S)-1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-((3R,6S) o (3S,6R)-1,6-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-((3S,5S) o (3R,5S)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 45 N-((3R,5S) o (3S,5R)-1,5-dimetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-etil-4-trifluormetil-benzamida
 2-etil-N-((3R,5S) o (3S,5R)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 2-ciclopropil-N-((3R,5S) o (3S,5R)-5-metoxi-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida o
 2,6-dimetoxi-N-(R o (S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluormetil-benzamida.

8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es cicloalquilo C₃₋₇ en donde el cicloalquilo es un anillo saturado o parcialmente saturado, o heterocicloalquilo, elegido del grupo constituido por piperanilo, pirrolidinilo, oxetanilo, morfolinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo y Ar y R son ambos fenilo.

9. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 8, en donde los compuestos son
 rac-N-(1-ciclopentil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 55 rac-N-(1-ciclopropilmetil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida o
 rac-2-metoxi-N-[3-fenil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-3-il]-4,6-bis-trifluormetil-benzamida.

10. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₁₋₇, Ar es fenilo y R es heteroarilo.

11. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 10, dicho compuesto es:
 rac-N-(5-fluor-1'-metil-1',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,3']bipiridinil-3'-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,4']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida
 rac-2-etil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,4']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida, clorhidrato
 65 rac-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,3']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida o
 rac-2-etil-N-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2H-[3,3']bipiridinil-3-il)-4-trifluormetil-benzamida.

12. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno y Ar y R son fenilo.

13. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 12, dicho compuesto es la rac-2-ciclopropil-N-(3-fenil-piperidin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida.

14. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R² es hidroxilo.

15. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 14, dicho compuesto es: rac-N-(5-hidroxil-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida o N-((3R,5S) o (3S,5R)-5-hidroxil-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida.

16. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en el que R² es halógeno.

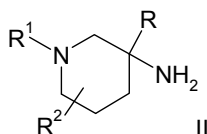
17. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 16, dicho compuesto es la rac-N-(5-fluor-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida.

18. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es CD₃.

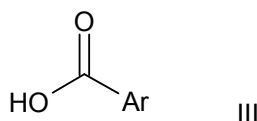
19. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 18, dicho compuesto es el clorhidrato de la [2H-metil]-2-metoxi-N-(R) o (S)-1-metil-3-fenil-piperidin-3-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida.

20. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I o de sus sales farmacéuticamente aceptables, dicho proceso consiste en:

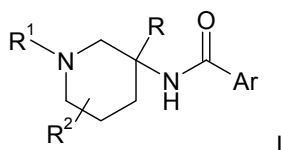
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

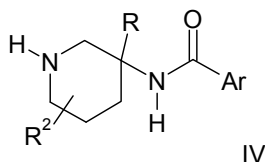


en presencia de un agente activador, elegido de el HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) o cloruro de tionilo para formar un compuesto de la fórmula



cuyos sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

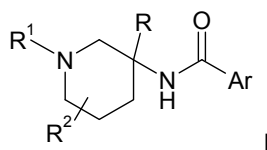
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

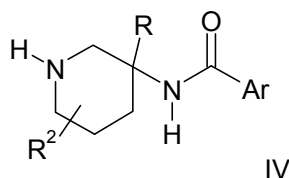


en presencia de base del tipo N-etildisopropilamina para formar un compuesto de la fórmula



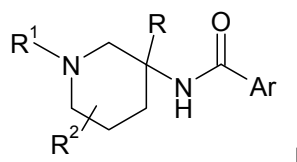
en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



5

con un reactivo carbonilo de la fórmula $R^4-C(O)-R^5$, en presencia de un agente reductor del tipo cianoborhidruro sódico para formar un compuesto de la fórmula



10

cuyos sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, R^4 y R^5 son alquilo C_{1-7} o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo elegido del grupo constituido por piperacino, pirrolidino, oxetano, morfolino, piperidino o tetrahidropirano, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15

21. Un medicamento que contiene uno o más compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de enfermedades, basado en el inhibidor de la absorción de glicina en donde las enfermedades son la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, el déficit de atención, la esquizofrenia, los trastornos de demencia o la enfermedad de Alzheimer.

20

22. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, el déficit de atención, la esquizofrenia, los trastornos de demencia o la enfermedad de Alzheimer.