

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 166**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/62** (2006.01)

**C07D 211/96** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**A61K 31/445** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2010 E 10751931 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2475644**

54 Título: **Nuevos inhibidores de la HSL útiles para el tratamiento de la diabetes**

30 Prioridad:

**11.09.2009 EP 09170071**

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:

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

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 445 166 T3**

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

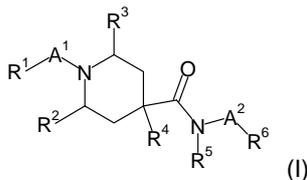
## DESCRIPCIÓN

Nuevos inhibidores de la HSL útiles para el tratamiento de la diabetes

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados azacíclicos, útiles como inhibidores de la HSL.

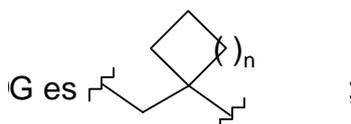
Se hace referencia a los documentos siguientes: WO2011/012602; WO2010/106081; Benbow et al. en "Bioorg. & Med. Chem. Lett.", vol. 19(8), 2009, páginas 2220-2223; Wertheimer et al., "Drug Discovery Today", vol. 4(2), 2007, páginas 129-135; Atrash et al., "Angewandte Chemie: International edition", vol. 40(5), 2001, páginas 938-941.

10 La invención se refiere en particular a compuestos de la fórmula (I)



en la que

- 15  $R^1$  es dimetilpropilo, dimetilbutilo, ciclopropilalquilo, pirazolilo, metil-trifluormetil-1H-pirazolilo, morfolinilo, fenilo, 2-clorofenilo, 4-metilfenilo o 4-metoxifenilo;  
 $R^2$  es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;  
 $R^3$  es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;  
 $R^4$  es hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxi-alquilo;  
 20  $R^5$  es hidrógeno o alquilo;  
 $R^6$  es 2,3-dihidro-benzofuranilo, alquilpiridin-3-ilo, haloalcoxipiridin-3-ilo, piridazinilo, alcoxipiridazinilo, alquil-trifluormetil-1H-pirazolilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido en la posición 4 por un sustituyente elegido entre cloro, isopropilo, hidroxialquilo, isopropoxi, cicloalquilalcoxi, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxycarbonilalcoxi, carboxialcoxi, hidroxialcoxi, alcoxihaloalcoxi e hidroxihaloalcoxi y, dicho fenilo sustituido en la posición 4 está además opcionalmente sustituido por un sustituyente elegido con independencia entre flúor, trifluormetoxi, alcoxycarbonilalcoxi e hidroxialcoxicarbonilo, pero en el caso, en el que  $R^6$  sea fenilo o fenilo sustituido en la posición 4 por cloro, entonces  $A^2$  es G;  
 $A^1$  es carbonilo o  $-S(O)_2-$ ;  
 $A^2$  es un enlace sencillo,  $-CH_2CH_2-$  o G;



- $n$  es el número cero, 1, 2, 3, 4 ó 5;  
 y sus sales farmacéuticamente aceptables;  
 con la condición de que se excluyan la (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; [2-(4-difluormetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; (4-iso-propil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico; (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico; (4-difluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico; (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico; (1-fenil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico y (1-fenil-ciclo-pentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico.

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

La enzima más importante del WAT, de la que se cree que produce la hidrólisis de los triglicéridos regulada por hormonas, es la lipasa sensible a las hormonas (HSL). Esta enzima está también presente en el hígado, los músculos que mueven el esqueleto, el páncreas y las glándulas suprarrenales. En el estado basal tiene una actividad mínima frente a su sustrato. La estimulación de los adipocitos por las hormonas activa la proteína-quinasa A, que se traduce en la fosforilación de la HSL y la proteína que recubre a la gotita de lípido, la perilipina. La fosforilación de la perilipina conduce a su eliminación de la gotita de lípido y la migración de la HSL fosforilada del citosol hacia la gotita de lípido, en la que cataliza la hidrólisis de los triglicéridos (Wang, M. y col., Chem. Biol. 13, 1019-1027, 2006).

La desregulación de la lipólisis de los adipocitos, que se traduce en una cantidad elevada de ácidos grasos no esterificados en circulación (NEFA), se ha asociado con la obesidad y co-morbilidades, incluido el desarrollo de la diabetes de tipo 2 (Unger, R.H., Annu. Rev. Med. 53, 319-336, 2002). Los sujetos obesos o resistentes a la insulina tienen más depósitos viscerales de tejido adiposo. Estos depósitos contienen niveles elevados de la proteína HSL (Large, V. y col., J. Lipid. Res. 39, 1688-1695, 1998) y despliegan una mayor actividad lipolítica, ya que son resistentes a la supresión de la lipólisis mediada por la insulina. Esto se traduce en niveles elevados de ácidos grasos libres en el plasma, que sigue exacerbando la resistencia a la insulina debida a la acumulación de triglicéridos en tejidos distintos al WAT, como son el hígado, el páncreas y el músculo. La deposición ectópica de triglicéridos se traduce en efectos patológicos, tales como una mayor producción de glucosa en el hígado, una menor secreción de insulina en el páncreas, una absorción reducida de glucosa y la oxidación de ácidos grasos en los músculos esqueléticos. Por tanto, los niveles elevados de FFA en el plasma debidos a una mayor actividad de la HSL contribuye a y empeora la resistencia a la insulina en individuos obesos o diabéticos de tipo 2. Además, un nivel elevado de FFA guarda relación con un incremento de producción de la citocina inflamatoria TNF-alfa en el tejido adiposo (Hotamisigil, G.S., J. Clin. Invest. 95, 2409-2415, 1995). La TNF-alfa desbarata además la señalización de la insulina activando las serina-quinasas, por ejemplo la JNK-1, que fosforilada a la IRS-1, que reduce la señalización de la insulina (Gao, Z. y col., Mol. Endocrinol. 18, 2024-2034, 2004). Por lo tanto, el restablecimiento de los niveles exagerados de FFA y triglicéridos en el plasma por inhibición de la HSL reduciría la acumulación de triglicéridos en tejidos diferentes al WAT, como son el hígado, el músculo y el páncreas, resultando de ello una menor producción de glucosa en el hígado, una mayor oxidación de ácidos grasos en los músculos y una mejora de la función de las células  $\beta$ . La producción de citocinas inflamatorias también se reduciría, lo cual contribuiría a una posterior reducción de la producción de FFA y una mejora de la señalización de la insulina. Los niveles elevados de FFA llevan además asociado un mayor riesgo cardiovascular, incluida la aterosclerosis y la disfunción de miocardio (Lopaschuk y col., Physiol. Rev. 85, 1093-129, 2005; Oliver, M.F., QJM 99, 701-9, 2006). Se ha demostrado además que la infusión crónica de bajas dosis de lípidos a pacientes sanos induce marcadores de activación endotelial con independencia de sus efectos metabólicos (Cusi y col., J. Cardiometab. Syndr. 3, 141-6, 2009). En este caso se ha demostrado que la infusión modesta de lípidos eleva los marcadores de la activación endotelial ET-1, ICAM-1, VCAM-1. Además, una actividad lipolítica elevada y un nivel elevado de FFA conducen a una mayor resistencia a la insulina y a la hipertensión en ratas hipertensas (Mauriege y col., J. Physiol. Biochem. 65, 33-41, 2009).

Dado que la HSL es una lipasa importante regulada por hormonas, se sabe que durante sus estados de resistencia a la insulina, se reduce la capacidad que tiene la insulina de suprimir la lipólisis, contribuyendo a un nivel más elevado de FFA, es decir, a la lipotoxicidad. Estos ácidos grasos se acumulan en el hígado y conducen a una mayor producción de la TAG, que se integra en las VLDL, que se secretan. Hay también una acumulación de lípidos en el hígado, lo cual conduce al fenotipo de hígado graso. La lipólisis aumenta durante la diabetes y la obesidad, que contribuye a este fenotipo. Por lo tanto, la reducción de la actividad de la HSL disminuirá la liberación de los FFA en la sangre, con lo cual se limitará el aporte de FFA al hígado para la síntesis de la TAG. Por consiguiente, los inhibidores de la HSL podrían tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la NAFLD (enfermedad de hígado graso no alcohólico) y de la NASH (esteatohepatitis no alcohólica) (Jeffrey R. Lewis y col., Dig. Dis. Sci. 55, 560-578, 2010).

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

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

- 5 El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y con preferencia un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos son el ciclopropilo, metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un cicloalquilo preferido es el ciclopropilo.
- 10 El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O-, en la que el término "alquilo" tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia el metoxi e isopropoxi. Un alcoxi especialmente preferido es el isopropoxi.
- 15 El término "hidroxialquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo ya definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por grupos hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo son el hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y dihidroxipropilo. Un hidroxialquilo preferido es el hidroximetilo.
- 20 El término "halógeno", solo o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo y con preferencia flúor o cloro.
- El término "haloalcoxi", solo o en combinación, significa un grupo alcoxi, ya definido antes, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por un átomo de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo son fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, trifluoretoxi, trifluormetiletexi, trifluordimetiletexi o pentafluoretexi. Un haloalcoxi preferido es el trifluormetoxi.
- 25 El término "carbonilo", solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.
- El término "carboxi", solo o en combinación, significa el grupo -C(O)OH.
- 30 El término "hidroxilo", solo o en combinación, significa el grupo -OH.
- El término sulfonilo, solo o en combinación, significa el grupo -S(O)<sub>2</sub>.
- 35 El término "grupo protector" significa un grupo que se emplea para bloquear la reactividad de los grupos funcionales, por ejemplo de grupos amino o de grupos hidroxilo. Los ejemplos de grupos protectores son el tert-butiloxicarbonilo (Boc), el benciloxicarbonilo (Cbz), el fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) o el bencilo (Bn). Los grupos protectores preferidos son el tert-butiloxicarbonilo (Boc) y el bencilo (Bn).
- 40 La eliminación del grupo protector puede efectuarse aplicando métodos estándar, que los expertos conocen bien, como son la hidrogenación o la reacción con un ácido, p.ej. HCl o TFA, con preferencia HCl, o con una base, p.ej. la trietilamina.
- 45 El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia ácido clorhídrico, y con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales sódicas, potásicas, líticas, amónicas, cálcicas, magnésicas y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etil-piperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) son las sales clorhidrato, las sales del ácido metanosulfónico y las sales del ácido cítrico.
- 50 Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar también solvatados, p.ej., hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de obtención o puede tener lugar p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula (I) inicialmente anhidro (hidratación). El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye también a los solvatos fisiológicamente aceptables.
- 55 Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.
- 60 Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración "R" o "S".
- 65

- 5 Son preferidos los compuestos de la fórmula (I) y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.  
 Son preferidos los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular los compuestos de la fórmula (I).
- 10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es el dimetilpropilo, dimetilbutilo, ciclopropilalquilo, metil-trifluormetil-1H-pirazolilo, morfolinilo, fenilo, 2-clorofenilo, 4-metilfenilo o 4-metoxi-fenilo.
- 15 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es dimetilpropilo, fenilo, 2-clorofenilo o 4-metilfenilo.
- Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es dimetilpropilo.
- 20 Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es fenilo, 2-clorofenilo o 4-metilfenilo.
- Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es 4-metilfenilo.
- 25 Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que n es el número cero, 1, 2 ó 3.
- Son especialmente preferidos aquellos, en los que n es el número cero.
- Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno o hidroxialquilo.
- 30 Son especialmente preferidos aquellos, en los que R<sup>2</sup> es hidrógeno.
- Son también especialmente preferidos aquellos, en los que R<sup>2</sup> es hidroximetilo.
- Otra forma preferida de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que A<sup>1</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-.
- 35 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que A<sup>2</sup> es un enlace sencillo o G.
- Son también preferidos aquellos, en los que A<sup>2</sup> es un enlace sencillo.
- 40 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo, hidroximetilo o flúor.
- 45 Son especialmente preferidos aquellos, en los que R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es hidrógeno o metilo.
- Son especialmente preferidos aquellos, en los que R<sup>5</sup> es hidrógeno.
- 50 Otra forma preferida de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> es 2,3-dihidro-benzofuranilo, alquilpiridin-3-ilo, alcoxipiridazinilo, alquil-trifluormetil-1H-pirazolilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido en la posición 4 por un sustituyente elegido entre cloro, isopropilo, hidroxialquilo, isopropoxi, cicloalquilalcoxi, haloalcoxi, alcoxihaloalcoxi e hidroxihaloalcoxi.
- 55 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> es fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido en la posición 4 por un sustituyente elegido entre cloro, isopropilo, hidroxialquilo, isopropoxi, cicloalquilalcoxi, haloalcoxi, alcoxihaloalcoxi e hidroxihaloalcoxi.
- Son especialmente preferidos aquellos, en los que R<sup>6</sup> es fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido en la posición 4 por isopropoxi.
- 60 Son también especialmente preferidos aquellos, en los que R<sup>6</sup> es fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido en la posición 4 por haloalcoxi.
- 65 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> es fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido en la posición 4 por trifluormetoxi.

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

- 5 (6-isopropil-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico;  
 (6-metoxi-piridazin-3-il)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico;  
 etil-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 metil-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [6-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridin-3-il]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-ciclopropil-acetil)-piperidina-4-carboxílico;  
 10 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(3-ciclopropil-propionil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidina-4-carboxílico;  
 metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 15 metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-(3-metoxi-propil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (2-fluor-4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 20 metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-ciclopropilmetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 25 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-2-metoxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-2-metoxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 30 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-bencenosulfonil-4-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 35 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-fluor-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-fluor-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 40 [4-(1-ciclopropil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (1-etil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(morfolina-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 45 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-2-hidroxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 50 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-2-hidroxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-hidroximetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico;  
 55 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-bencenosulfonil-4-metil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(3,3,3-trifluor-2-metoxi-propoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 60 [4-(2,2,2-trifluor-1-metoximetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 4-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4,4-dimetil-pentanoil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-metil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-metil-piperidina-4-carboxílico;  
 65 [4-(R)-3-metoxi-1-trifluorometil-propoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;

[4-((R)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-fluor-1-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; y  
 [1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico.

Son también ejemplos especialmente preferidos de compuestos de la fórmula (I) los elegidos entre:

(4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-metil-piperidina-4-carboxílico;

metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-metil-piperidina-4-carboxílico;

metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;

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

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-hidroxi-metil-piperidina-4-carboxílico;

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

[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-2-hidroxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-2-hidroxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; y

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-metil-piperidina-4-carboxílico.

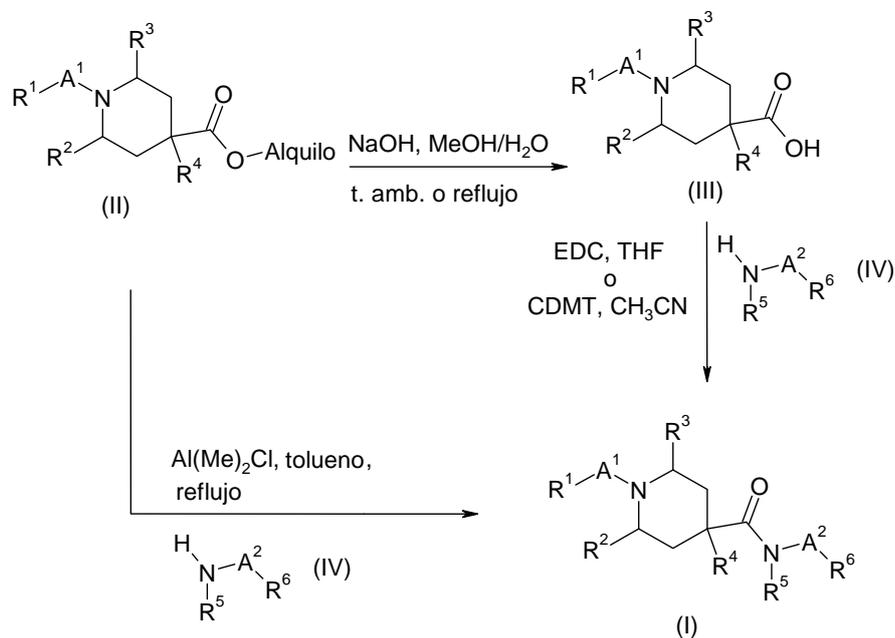
Los procesos para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) son un objeto de la invención.

La obtención de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede realizarse por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. La síntesis de los compuestos de la invención se representa en los esquemas siguientes. Las condiciones requeridas para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes ya son conocidas de los expertos en química orgánica. En el caso de que durante la reacción se forme una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros, estos enantiómeros podrán separarse por métodos que se describen a continuación o que son conocidos por los expertos, p.ej. por cromatografía quiral. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados aquí definidos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse fácilmente del modo descrito en el esquema 1 efectuando una conversión mediada por aluminio de los ésteres en amidas, la reacción de Weinreb. Por ejemplo calentando los compuestos de la fórmula (II) con una amina de la fórmula general (IV) y cloruro de dimetilaluminio, en un disolvente de tipo tolueno a la temperatura de reflujo. Como alternativa puede utilizarse como disolvente el dioxano y como reactivo organometálico el trimetilaluminio (esquema 1).

La síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) puede realizarse también en un proceso gradual con arreglo al esquema 1, en el que en primer lugar se hidrolizan los compuestos de la fórmula (II) en condiciones estándar, por tratamiento con NaOH acuoso, en un disolvente del tipo metanol o etanol, a t.amb. o la temperatura de reflujo, obteniéndose los ácidos correspondientes (III). Después se condensan estos con las aminas de la fórmula (IV) empleando reactivos estándar de condensación, p.ej. EDC, BOP o CDMT, en presencia de a base, p.ej. trietilamina, N-metil-morfolina o la base de Hunig, en disolventes del tipo acetonitrilo, THF o DMF, a t.amb. o a temperatura elevada, obteniéndose los compuestos de la fórmula (I). Como alternativa pueden convertirse en primer lugar los ácidos de la fórmula (III) en los correspondientes cloruros de ácido, p.ej., con cloruro de oxalilo, en cloruro de metileno y trietilamina como base o con cloruro de tionilo y después se hacen reaccionar con las aminas de la fórmula (IV), obteniéndose las amidas de la fórmula (I).

Esquema 1

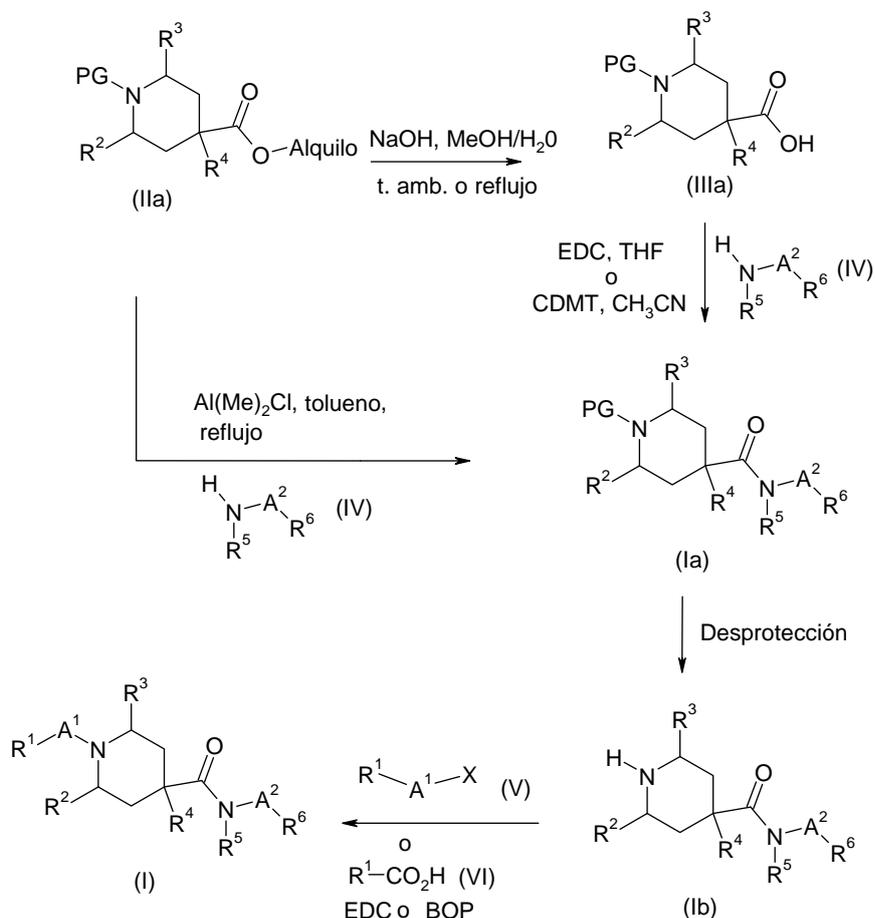


alquilo es p.ej. metilo o etilo

Otro proceso alternativo para la síntesis de los compuestos de la fórmula (I) se describe en el esquema 2.

- 5 Partiendo de los compuestos de la fórmula (IIa) debidamente protegidos, en los que PG es un grupo protector, p. ej. bencilo, Boc o Cbz, que sea compatible con las condiciones de reacción que se aplican, estos se convierten de forma sucesiva directamente en los compuestos de la fórmula (Ia) por reacción con las aminas de la fórmula (IV) y cloruro de dimetilaluminio en tolueno a la temperatura de reflujo o gradualmente a través de los ácidos de la fórmula (IIIa) y posterior condensación con las aminas de la fórmula (IV), obteniéndose los compuestos de la fórmula (Ia).
- 10 Después puede eliminarse el grupo protector en las condiciones estándar, p.ej. eliminación del Boc con ácido trifluoroacético, empleando como disolvente el cloruro de metileno, a t.amb., obteniéndose los compuestos de la fórmula (Ib). Por la posterior condensación con un compuesto de la fórmula (V) en condiciones estándar, en THF, cloruro de metileno, DMF o similares, en presencia de una base del tipo DMAP o trietilamina, o en piridina, se obtienen los compuestos de la fórmula (I). Los ácidos carboxílicos de la fórmula (VI) pueden utilizarse en la reacción
- 15 junto con un reactivo apropiado de condensación, p.ej. el EDC, BOP y similares, en disolventes del tipo THF, acetonitrilo y una base, p.ej. la base de Hunig o trietilamina o DMAP, obteniéndose los compuestos de la fórmula general (I), en la que A<sup>1</sup> es carbonilo.

Esquema 2

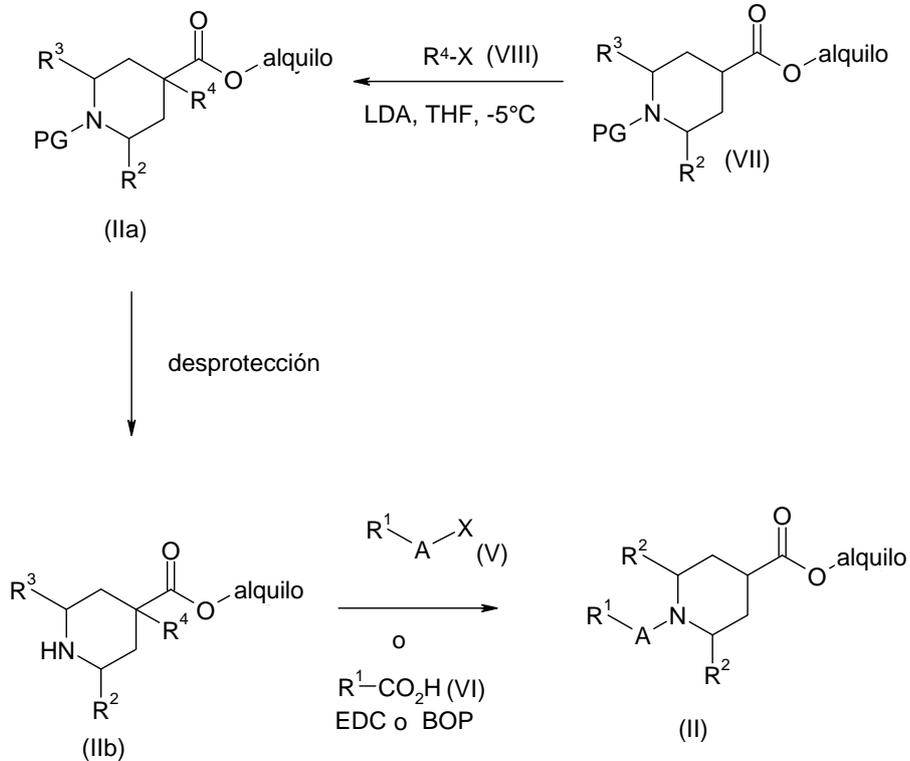


alquilo es p.ej. metilo o etilo  
 el grupo protector es p. ej. bencilo, Boc o Cbz  
 X es halógeno, con preferencia Cl

5 Los materiales de partida empleados en los esquemas 1 y 2 pueden obtenerse a partir de productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía química, aplicando procedimientos generales de reacción ya conocidos en la técnica y descritos en el esquema 3.

10 Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (II), en la que  $\text{R}^4$  es alquilo o alcoxilalquilo, se obtienen a partir de los compuestos de la fórmula (VII), en la que PG es un grupo protector, p.ej. bencilo, Boc o Cbz, que sea compatible con las condiciones de reacción que se aplican, que son productos comerciales o compuestos ya conocidos de la bibliografía química. Los compuestos de la fórmula (VII) pueden tratarse después con una base, por ejemplo la LDA, a temperatura baja, en un disolvente del tipo THF y a continuación se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula (VIII), en la que  $\text{R}^4$  es alquilo o alcoxilalquilo y X es halógeno, por ejemplo cloro o bromo, obteniéndose los compuestos de la fórmula (IIa). Estos pueden desprotegerse y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (V) o (VI) del modo ya descrito anteriormente, obteniéndose los compuestos de la fórmula (II).

Esquema 3



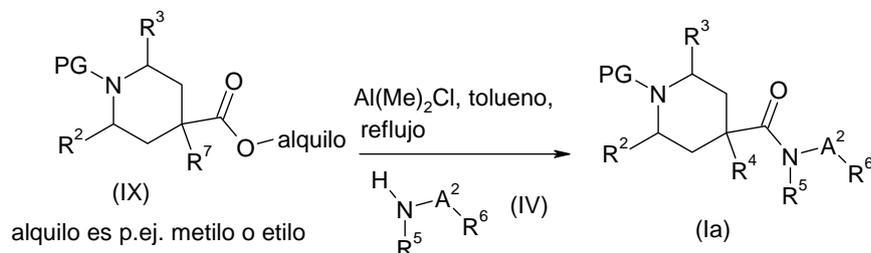
X es halógeno, con preferencia Cl o Br

alquilo es p.ej. metilo o etilo

el grupo protector es p.ej. bencilo, Boc o Cbz

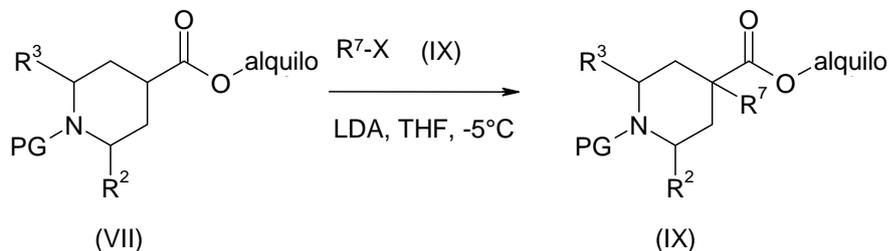
- 5 Los compuestos de la fórmula (Ia), en la que  $R^4$  es hidroxialquilo, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 4 a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula (IX), en la que  $R^7$  es benciloxialquilo efectuando una reacción de Weinreb del modo descrito anteriormente empleando como reactivo el  $Al(Me)_2Cl$ , con lo cual se produce simultáneamente la formación de la amida y la eliminación del grupo bencilo de  $R^7$ . Como alternativa, el grupo bencilo de  $R^7$  puede eliminarse en un paso separado, del modo ya conocido en la técnica.

Esquema 4



- 10 Los compuestos de la fórmula (IX), en la que  $R^7$  es benciloxialquilo, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 5 de forma similar a los compuestos de la fórmula (IIa).

Esquema 5

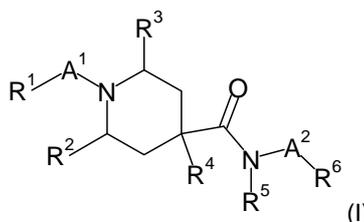


X es halógeno, con preferencia Cl o Br

alquilo es p.ej. metilo o etilo

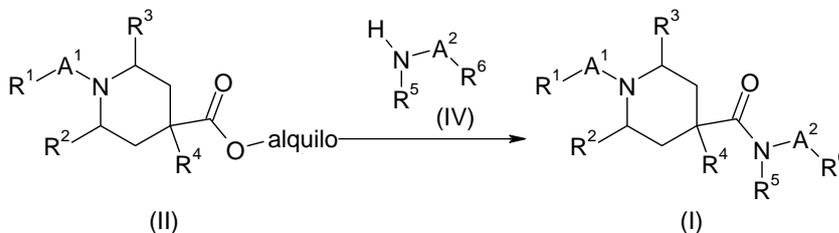
el grupo protector es p.ej. bencilo, Boc o Cbz

Es preferido un proceso para la obtención del compuesto de la fórmula (I) ya descrita antes



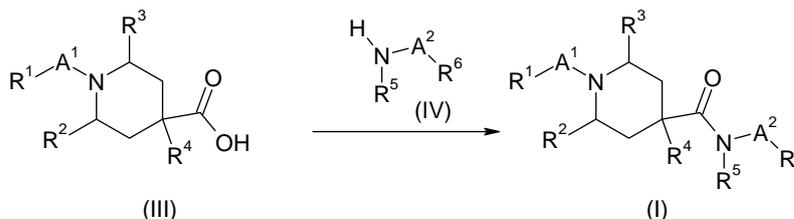
5 que consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) en presencia de un compuesto de la fórmula (IV);



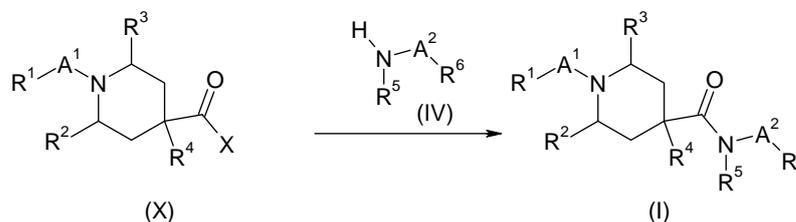
10 Con preferencia en presencia de compuesto organoaluminio de la fórmula  $\text{Al}(\text{alquilo})_3$  o  $\text{Al}(\text{alquilo})_2\text{X}$ , en especial el trimetilaluminio o el cloruro de dimetilaluminio, en un disolvente, en especial tolueno o dioxano, y a una temperatura entre t.amb. y la temperatura de reflujo del disolvente, en particular a la temperatura de reflujo del disolvente, en las que  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{A}^1$  y  $\text{A}^2$  tienen los significados definidos anteriormente;

15 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) en presencia de un compuesto de la fórmula (IV);



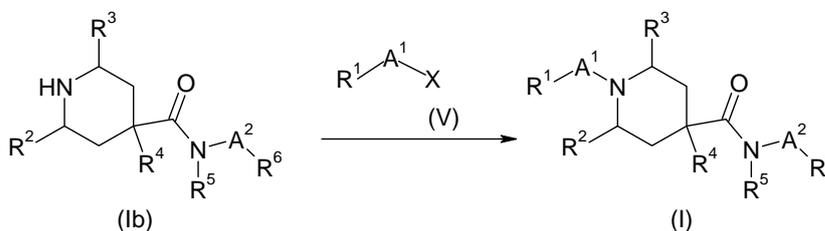
20 Con preferencia en presencia de un reactivo de condensación, en especial el EDC, BOP o CDMT, en presencia de una base, en especial la trietilamina, la N-metil-morfolina o la base de Hünig, en un disolvente, en particular el acetonitrilo, THF o DMF, y a una temperatura entre  $-10^\circ\text{C}$  y la temperatura de reflujo del disolvente, en especial a t.amb., en las que  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{A}^1$  y  $\text{A}^2$  tienen los significados definidos anteriormente;

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X) en presencia de un compuesto de la fórmula (IV);



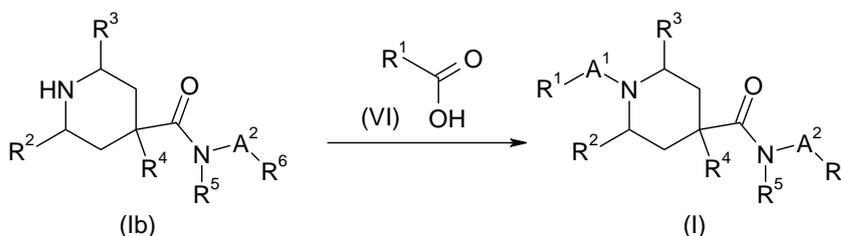
5 Con preferencia en presencia de una base, en especial la piridina, trietilamina o DMAP, en un disolvente, en especial la piridina, THF o cloruro de metileno, y a una temperatura entre -20°C y la temperatura de reflujo del disolvente, en particular a t.amb., en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno, en especial cloro;

10 d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ib) en presencia de un compuesto de la fórmula (V);



15 Con preferencia en presencia de una base, en especial la piridina, trietilamina o DMAP, en un disolvente, en especial la piridina, THF o cloruro de metileno, y a una temperatura entre -20°C y la temperatura de reflujo del disolvente, en particular a t.amb., en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno, en especial cloro; o

e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ib) en presencia de un compuesto de la fórmula (VI);



20 Con preferencia en presencia de un reactivo de condensación, en especial el EDC, BOP o CDMT, en presencia de una base, en especial la trietilamina, N-metil-morfolina o la base de Hünig, en un disolvente, en particular el acetonitrilo, THF o DMF, y a una temperatura entre -10°C y la temperatura de reflujo del disolvente, en especial a t.amb., en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y A<sup>2</sup> tienen los significados definidos anteriormente y A<sup>1</sup> es carbonilo.

25 Los compuestos intermedios preferidos se eligen entre:

- bencenosulfonil-4-(3-metoxi-propil)-piperidina-4-carboxilato de etilo;
- 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo;
- ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
- 30 4-benciloximetil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo;
- 4-benciloximetil-piperidina-4-carboxilato de etilo;
- 4-benciloximetil-1-(bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo;
- 4-fluor-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-fluor-piperidina-4-carboxílico;
- 35 4-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo;
- (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo;
- ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-trifluor-metoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico;
- ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-trifluor-metoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico;
- 40 1-(morfolina-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo;

- ácido 1-(morfolina-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico;  
 (2S,4S)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo;  
 (2R,4R)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo;  
 5 ácido (2S,4S)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico;  
 ácido (2R,4R)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico;  
 (rac)-4-metil-4-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil-carbamoil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-metil-piperidina-4-carboxílico;  
 4-benciloximetil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxilato de etilo;  
 4-fluor-1-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxilato de etilo; y  
 10 ácido 4-fluor-1-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico.

Otro objeto de la invención son los compuestos de la fórmula (I) recién descritos para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

- 15 Otro objeto de la invención son los compuestos elegidos entre la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-tri-fluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-piperidina-4-carboxílico, (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-ciclo-propilmetil)-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-piperidina-4-carboxílico y (1-fenil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

- De igual manera son objeto de la presente invención las composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo terapéuticamente inerte y un compuesto de la fórmula (I) descrita anteriormente o un compuesto elegido entre la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benceno-sulfonyl-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-piperidina-4-carboxílico, (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-piperidina-4-carboxílico y (1-fenil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico.

- 40 Son preferidas las composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo terapéuticamente inerte y un compuesto de la fórmula (I) ya descrita anteriormente.

- Son también objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente: (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benceno-sulfonyl-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-piperidina-4-carboxílico, (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-piperidina-4-carboxílico o (1-fenil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de enfermedades causadas por trastornos asociados p.ej. con la enzima lipasa sensibles a las hormonas.

- Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente: (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-piperidina-4-carboxílico, (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-

ciclopropilmetil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico o (1-fenil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.

5 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente: (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico o (1-fenil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiovasculares, disfunción de miocardio o inflamación.

20 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la diabetes.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.

25 Otra forma preferida de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita anteriormente o de un compuesto elegido entre la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico y (1-fenil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.

40 Otra forma preferida de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita anteriormente o de un compuesto elegido entre la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico y (1-fenil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiovasculares, disfunción de miocardio o inflamación.

Es especialmente preferido el uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la diabetes.

55 Es también preferido el uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.

Otro objeto del presente invento comprende un compuesto según la fórmula (I) descrita antes cuando se fabrica de conformidad con cualquiera de los procedimientos descritos.

60 Se prefiere un compuesto de conformidad con la fórmula (I) como se ha descrito antes cuando se fabrica de conformidad con cualquiera de los procedimientos descritos.

65 Otra forma preferida de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente: la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluor-

5 metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-ciclo-propilmetil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico y (1-fenil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico para la  
10 fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

15 Son preferidos los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

20 Otra forma preferida de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita anteriormente o de un compuesto elegido entre: la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-iso-propil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico y (1-fenil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la enfermedad del  
30 hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

35 Es preferido el uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

40 Es también objeto de la invención un método para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) descrita anteriormente o de un compuesto elegido entre: la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-iso-propil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-ciclo-propilmetil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico y (1-fenil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico.

50 Es preferido un método para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) descrita anteriormente.

#### Procedimientos de ensayo

#### 55 Producción de la lipasa-His<sup>6</sup> humana de longitud completa sensible a las hormonas

60 1) Clonación: se obtiene el cDNA del poliA+ RNA de cerebro humano (producto comercial) y se emplea como molde en una PCR de solapamiento para generar una HSL-ORF humana de longitud completa con un marcador 3'-His6. Se clona este inserto de longitud completa en el vector pFast-BAC y se verifica la secuencia de DNA de varios clones individuales. Se emplea el DNA de un clon correcto de longitud completa con el marcador 3'His6 para transformar la cepa DH10BAC de *E. coli*. Se emplea el RNA bácmido resultante para generar una solución patrón valorada de baculovirus para la generación de proteínas. La secuencia de la HSL codificada equivale a la entrada Q05469 del Swissprot, con el marcador adicional His6 del extremo C.

2) Purificación de las proteínas: cultivo: 5,5 l, células High 5 que expresan la HSL-His<sup>6</sup> humana de longitud completa, 48 h, que contienen 25 µM E-64. Recuento de las células:  $1,78 \times 10^{10}$  células/ml, un 90% de ellas es viable.

5 Se descongelan las células. Sobre hielo se suspenden las células en un tampón base que contiene un 10% de glicerina, 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 10 mM imidazol, 10 mM 2-mercaptoetanol, 2 µg pepstatina/ml, 2 µg leupeptina/ml, 2 µg antipaina/ml, pH 8,0 a 4°C, en un volumen final de 475 ml con  $3,75 \times 10^7$  células/ml. Se efectúa el saneamiento a 3 x 30 s, se añade el Lubrol PX hasta una concentración final del 0,2% y después se agita a 4°C durante 15 min y se centrifuga a 25k x g, a 4°C durante 60 min. Se mezclan las proteínas solubles con 60 ml de agarosa Ni-NTA prelavada y equilibrada (Qiagen 30210), se vuelca extremo sobre extremo a 4°C, 45 min, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 min y se deja sedimentar la resina durante 5 min. Se separa el líquido sobrenadante, se lava la resina en el tambor de la centrifuga empleando 5 volúmenes del tampón base que contienen un 0,2% de Lubrol PX. Se repite la centrifugación y se desecha el líquido sobrenadante. Se vierte la resina sobre una membrana de 0,8 µm en una unidad de filtro desechable (Nalge 450-0080) y se lava con 5 volúmenes del tampón base que contienen un 0,2% de Lubrol PX. Después se lava con 30 volúmenes del tampón base que contienen 60 mM imidazol de pH 7,5 a 4°C. Se eluye la proteína con 5 volúmenes de 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 200 mM imidazol, 10 mM 2-mercaptoetanol, pH 7,5 a 4°C, después se lava la resina con tampón extremo sobre extremo, a 4°C durante 30 min. Se captura la resina sobre una membrana de 0,2 µm de una unidad de filtro desechable (Millipore SCGP U02 RE) y se recoge el líquido eluido en un recipiente. Se concentra el líquido eluido empleando un dispositivo MWCO de filtración centrífuga a 30k (Sartorius Vivascience Vivacell 100, VC1022), hasta 20 ml. Se dializa a 4°C durante una noche, dos veces frente a 2 l de 10% glicerina, 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 0,2 mM EDTA, 0,2 mM DTT, pH 7,5 a 4°C. Se filtra la proteína empleando una unidad de filtro desechable de 0,22 µm (Millipore SCGP00525). Se calcula la concentración de proteína a partir de la absorbancia a 280 nm, empleando  $280 = 0,67 \text{ cm}^{-1} \text{ mg}^{-1}$ . El rendimiento es de 235 mg, en total. Se almacena la proteína a -80°C.

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

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

#### 40 Ensayo celular

Se realiza el siguiente ensayo para medir el efecto de los compuestos para inhibir la lipólisis en células intactas (adipocitos).

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

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

ej.	HSL hum IC <sub>50</sub> (µM)	ej.	HSL hum IC <sub>50</sub> (µM)	ej.	HSL hum IC <sub>50</sub> (µM)
-----	-------------------------------	-----	-------------------------------	-----	-------------------------------

ej.	HSL hum IC <sub>50</sub> (µM)	ej.	HSL hum IC <sub>50</sub> (µM)	ej.	HSL hum IC <sub>50</sub> (µM)
1	0,08	23	0,11	45	0,15
2	0,24	24	1,14	46	0,04
3	12	25	0,09	47	0,07
4	3	26	0,22	48	0,04
5	0,12	27	0,95	49	0,09
6	0,12	28	0,66	50	0,81
7	0,07	29	0,28	51	0,33
8	0,8	30	0,18	52	0,86
9	0,35	31	0,48	53	0,66
10	0,2	32	0,92	54	0,08
11	0,08	33	0,13	55	1,42
12	0,92	34	0,09	56	0,26
13	0,12	35	1,13	57	0,25
14	0,16	36	0,05	58	0,54
15	0,47	37	0,6	59	0,29
16	0,04	38	0,02	60	0,07
17	0,77	39	0,04	61	0,64
18	0,55	40	0,07	62	0,53
19	0,74	41	0,32	63	1,09
20	0,17	42	0,04	64	1,49
21	0,2	43	0,81		
22	0,7	44	0,62		

Los compuestos de la fórmula (I) antes descritos tienen valores de IC<sub>50</sub> comprendidos entre 0,005 µM y 1000 µM, los compuestos preferidos tienen valores IC<sub>50</sub> comprendidos entre 0,01 µM y 15 µM, los compuestos especialmente preferidos tienen valores IC<sub>50</sub> comprendidos entre 0,01 µM y 0,5 µM. Estos resultados se han obtenido realizando el anterior ensayo de inhibición de la enzima HSL (µM significa micromolar).

5

Los compuestos de la fórmula (I): la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-iso-propil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-difluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico y (1-fenil-ciclo-pentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, por ejemplo por vía oral (p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (p.ej. en forma de nebulizadores nasales) o por vía rectal (p.ej. en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej. en forma de soluciones inyectables).

10

15

20

25

30

35

Los compuestos de la fórmula (I): la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-iso-propil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-iso-propil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-difluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico y (1-fenil-ciclo-pentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes orgánico o inorgánicos, farmacéuticamente inerte, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., pueden utilizarse por ejemplo como adyuvantes de este tipo para la fabricación de tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

40

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

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

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

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

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

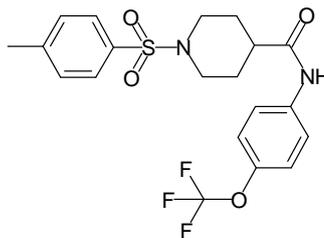
15 Según la invención, los compuestos de la fórmula (I): la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-tri-fluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-ciclo-propilmetil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico y (1-fenil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis y la obesidad. La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, podría ser apropiada una dosis diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej. en torno a 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 subdosis, que pueden tener, por ejemplo, la misma cantidad cada una. Sin embargo, está claro que podrá rebasarse el límite superior si se considera indicado.

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

35 En el caso de los compuestos de los ejemplos preparativos se obtengan en forma de mezclas de enantiómeros, entonces estas podrán separarse en los enantiómeros puros.

#### Ejemplo 1

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

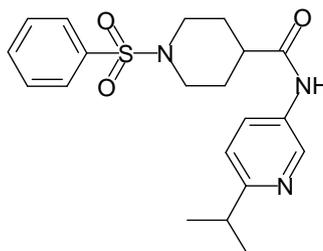


40 En atmósfera de argón y a t.amb. se tratan el ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinacarboxílico (0,283 g) y la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) en acetonitrilo (40 ml) con la N-metil-morfolina (0,2 g) y se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se les añade la 4-trifluorometoxi-anilina (0,176 g) y se continúa la agitación a t.amb. durante 20 h hasta que se complete la reacción. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y HCl acuoso 1M, se separan las fases, se lava la fase orgánica con KHCO<sub>3</sub> acuoso 2M y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evapora el disolvente, se purifica el residuo por cromatografía flash (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 30%), obteniéndose la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,298 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 443,1 (MH<sup>+</sup>).

50

#### Ejemplo 2

(6-isopropil-piridin-3-il)-amida del ácido 1-benceno-sulfonil-piperidina-4-carboxílico

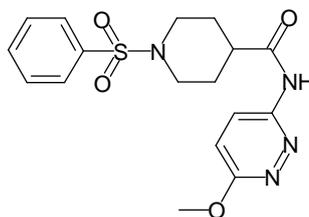


Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 1-(fenilsulfonyl)-4-piperidinacarboxílico (0,094 g) y de la 6-isopropil-piridin-3-ilamina (0,084 g), obteniéndose la (6-isopropil-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-piperidina-4-carboxílico deseada (0,039 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 388,2 (MH<sup>+</sup>).

5

### Ejemplo 3

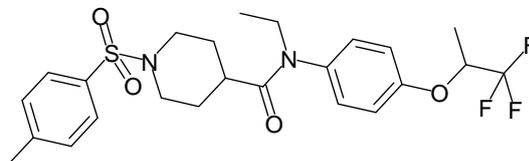
(6-metoxi-piridazin-3-il)-amida del ácido 1-benceno-sulfonyl-piperidina-4-carboxílico



10 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 1-(fenilsulfonyl)-4-piperidinacarboxílico (0,094 g) y la 6-metoxi-piridazin-3-ilamina (0,044 g), obteniéndose la (6-metoxi-piridazin-3-il)-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-piperidina-4-carboxílico deseada (0,012 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 377,1 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 4

15 etil-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



20 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-piperidina-carboxílico (0,14 g) y la (rac)-etil-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amina (0,116 g) usando el EDC como reactivo de condensación, la DMAP como base y el THF como disolvente, obteniéndose la etil-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,187 g) en forma de sólido blanco cristalino. EM (ESI): 499,3 (MH<sup>+</sup>).

(i) Obtención del material de partida, la (rac)-etil-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amina:

25 Se obtiene este material a partir de la (rac)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilamina, en primer lugar por una reacción de acetilación estándar (anhídrido acético, la DMAP como base) y posterior reducción con el LiAlH<sub>4</sub> aplicando procedimientos estándar de la bibliografía técnica.

(ii) Obtención de la (rac)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilamina:

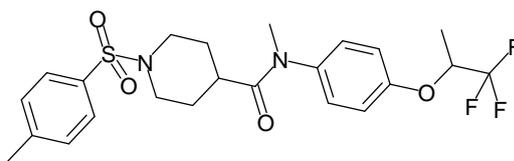
30 a) En atmósfera de argón y a t.amb., a una solución del 1-fluor-4-nitro-benceno (4,24 g) y el (rac)-1,1,1-trifluorpropan-2-ol (4,563 g) en acetonitrilo (50 ml) se le añade el Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,04 g) y se mantiene la mezcla a reflujo durante 10 h. Se acidifica esta con HCl acuoso diluido y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente, obteniéndose el (rac)-1-nitro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benceno en forma de aceite marrón (6,74 g), que se emplea sin más purificación.

35 b) A presión atmosférica y a t.amb., se hidrogena el (rac)-1-nitro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benceno (6,74 g) en metanol (80 ml) con Pd al 10 % sobre C (500 mg) durante 12 h. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose la (rac)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilamina deseada (5,8 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ESI): 206,1 (MH<sup>+</sup>).

40

### Ejemplo 5

metil-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



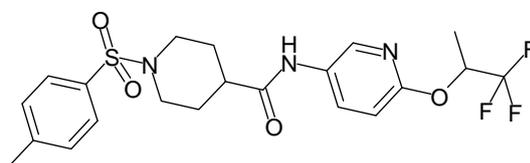
5 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 4 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-piperidina-carboxílico (0,014 g) y la (rac)-metil-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amina (0,11 g), obteniéndose la metil-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,123 g) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (ESI): 485,3 (MH<sup>+</sup>).

Obtención del material de partida, la (rac)-metil-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amina:

10 Se obtiene este material a partir de la (rac)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilamina en primer lugar por una reacción de metoxycarbonilación estándar con dicarbonato de dimetilo en cloruro de metileno (a t.amb. y con agitación durante 12 h) y posterior reducción con LiAlH<sub>4</sub> con arreglo a los procedimientos estándar de la bibliografía técnica.

#### Ejemplo 6

[6-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridin-3-il]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



15 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 4 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-piperidina-carboxílico (0,14 g) y la (rac)-6-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridin-3-ilamina (0,1 g), obteniéndose la [6-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridin-3-il]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,2 g) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (ESI): 472,1(MH<sup>+</sup>).

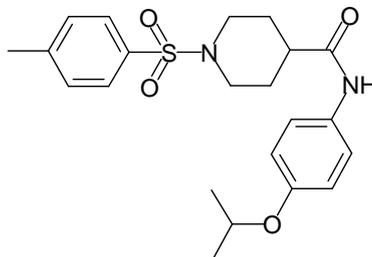
Obtención del material de partida, la (rac)-6-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridin-3-ilamina:

25 i) En atmósfera de argón, a una solución de la 2-cloro-5-nitro-piridina (1,74 g) y el 1,1,1-trifluor-propan-2-ol (1,097 g) en DMF (15 ml) enfriando con hielo se le añade el NaH (0,528 g, suspensión al 55% en aceite). Se agita la mezcla durante a t.amb. durante 3 h, se reparte entre éter de dietilo y agua, se separan las fases, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente, obteniéndose la (rac)-5-nitro-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridina en forma de aceite marrón (2,28 g), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

30 ii) A presión atmosférica y t.amb. se hidrogena la (rac)-5-nitro-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridina (2,23 g) en metanol (30 ml) con Pd al 10 % sobre C (500 mg) durante 12 h. Se filtra el catalizador y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la (rac)-6-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridin-3-ilamina deseada (1,91 g) en forma de aceite marrón. EM (ESI): 270,0 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 7

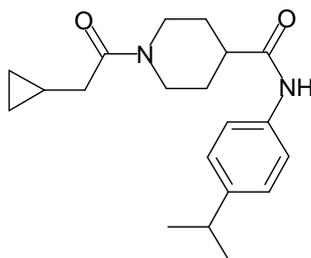
35 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



40 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-piperidina-carboxílico (0,142 g) y la 4-isopropoxi-fenilamina (0,079 g), obteniéndose la (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,12 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 417,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 8

(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-ciclopropil-acetil)-piperidina-4-carboxílico



Paso A): 4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

5 Enfriando con hielo y en atmósfera de argón se tratan el piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-tert-butilo (2,293 g) y la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,84 g) en acetonitrilo (50 ml) con la N-metil-morfolina (3,034 g) y se agita la mezcla a 0°C durante 2 h. Se le añade por goteo la 4-iso-propil-fenilamina (1,42 g) en acetonitrilo y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 48 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y HCl acuoso 1M, se separan las fases, se lava la fase acuosa con KHCO<sub>3</sub> acuoso 2M y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evapora el disolvente. Se tritura el residuo con AcOEt/éter de dietilo/heptano, obteniéndose el 4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado (1,68 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 347,28 (MH<sup>+</sup>)

Paso B): (4-isopropil-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

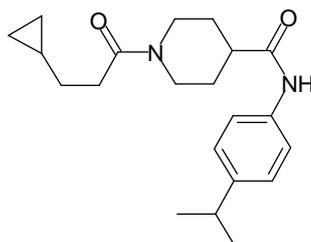
15 Se disuelve el 4-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,68 g) en cloruro de metileno (50 ml), en atmósfera de argón y a 0°C se le añade el ácido trifluoracético (2,75 g) y se agita la mezcla a t.amb. durante 12 h. Se añade más ácido trifluoracético (1,1 g) y se continúa la agitación durante 1,5 h hasta completar la reacción. Se reparte la mezcla reaccionante entre cloruro de metileno y NaOH acuoso 1M, se separan las fases y se lava la fase acuosa con KHCO<sub>3</sub> acuoso 2M y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evapora el disolvente, se tritura el residuo con éter de dietilo/heptano, obteniéndose la (4-isopropil-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico deseada (1 g) en forma de sólido blanco, que se emplea directamente en el paso siguiente.

Paso C): (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-ciclopropil-acetil)-piperidina-4-carboxílico

20 Se disuelve el ácido ciclopropilacético (0,055 g) en acetonitrilo (6 ml) y etil-diisopropil-amina (0,129 g), en atmósfera de argón y a t.amb. se le añade el BOP (0,221 g) y se agita la mezcla a t.amb. durante 30 minutos. Se añade por goteo a t.amb. la (4-isopropil-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,123 g) en acetonitrilo (2 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante 12 h hasta que se complete la reacción. Se reparte entre acetato de etilo y HCl acuoso 1M, se separan las fases y se lava la fase acuosa con KHCO<sub>3</sub> acuoso 2M y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evapora el disolvente, se purifica el residuo por cromatografía flash (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 60%), obteniéndose la (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-ciclopropil-acetil)-piperidina-4-carboxílico (0,158 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 329,17(MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 9

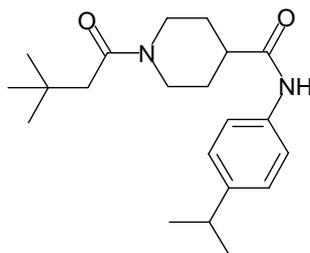
1-(3-ciclopropil-propionil)-(4-isopropil-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



35 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 8 paso C) a partir de la (4-isopropil-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,123 g) y el ácido 3-ciclopropil-propiónico (0,057 g) en forma de sólido blanco (0,124 g). EM (ESI): 343,17 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 10

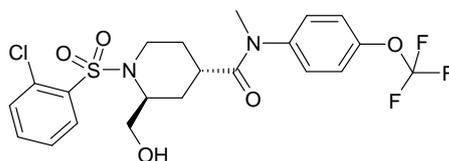
1-(3-ciclopropil-propionil)-(4-isopropil-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



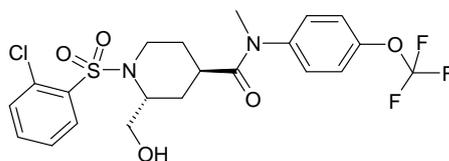
5 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 8 paso C) a partir de la (4-isopropil-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,123 g) y el ácido 3,3-dimetil-butírico (0,058 g) en forma de sólido blanco (0,135 g). EM (ESI): 345,29 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 11

10 Mezcla racémica del compuesto del ejemplo 11a que es la metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico y el compuesto del ejemplo 11b que es la metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico



ejemplo 11a

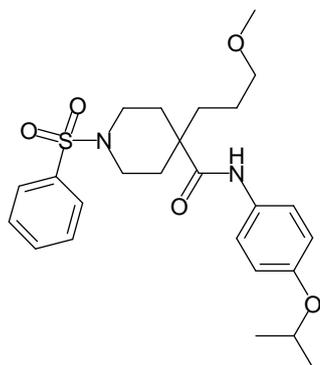


ejemplo 11b

15 En atmósfera de argón y a t.amb. se disuelve el compuesto del ejemplo 36 (mezcla racémica del compuesto del ejemplo 36a, que es (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico y el compuesto del ejemplo 36b, que es la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico) (0,083 g) en THF (5 ml), se le añade el tert-butoxido potásico (0,037 g) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se le añade el yoduro de metilo (2,32 g) y se agita la mezcla a t.amb. durante 40 min más. Se acidifica la mezcla con HCl acuoso 3M, se agita durante 5 min, se absorbe a través de gel de sílice y se aísla el producto deseado por cromatografía flash (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 50%), obteniéndose una mezcla racémica de la metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico y la metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico (0,026 g) en forma de aceite viscoso. EM (ESI): 489,08 [(M-H<sub>2</sub>O)H<sup>+</sup>].

#### 25 Ejemplo 12

(4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-(3-metoxi-propil)-piperidina-4-carboxílico



Paso A): 4-(3-metoxi-propil)-piperidina-1,4-di-carboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo

En atmósfera de argón, a una solución de THF enfriada previamente (200 ml) se le añade a -5°C la LDA (2M en THF/heptano/etilbenceno, 16,24 ml) y se le añade por goteo el piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo (4,4 g, 4,2 ml) en THF (50 ml). Se agita la mezcla entre -5°C y 0°C durante 3 horas y se le añade lentamente a 0°C el 1-bromo-3-metoxipropano (4,97 g). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, se evapora el disolvente, se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose el 4-(3-metoxi-propil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo deseado en forma de aceite ligeramente marrón (6,058 g), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

Paso B): 4-(3-metoxi-propil)-piperidina-4-carboxilato de etilo

En atmósfera de argón se disuelve el 4-(3-metoxi-propil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo (6 g) en cloruro de metileno (200 ml), se le añade el TFA (35,6 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 horas. Se evapora el disolvente con la mayor parte del TFA, se disuelve el residuo en cloruro de metileno (800 ml) y enfriando con hielo se trata con KHCO<sub>3</sub> 2M. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 3,63 g del 4-(3-metoxi-propil)-piperidina-4-carboxilato de etilo en forma de aceite ligeramente marrón, que se emplea en el siguiente paso de reacción sin más purificación.

Paso C): 1-bencenosulfonil-4-(3-metoxi-propil)-piperidina-4-carboxilato de etilo

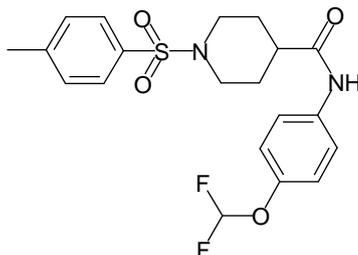
En atmósfera de argón se disuelve el 4-(3-metoxi-propil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (3,36 g) en piridina (80 ml), se le añade el cloruro de bencenosulfonilo (2,59 g) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se evapora la piridina, se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con HCl 0,05M y salmuera. Se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se elimina el disolvente con vacío y se purifica el aceite en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 25%), obteniéndose el 1-bencenosulfonil-4-(3-metoxi-propil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (4,15 g) en forma de semi-sólido amarillo. EM (ESI): 370,16 (MH<sup>+</sup>).

Paso D) (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-benceno-sulfonil-4-(3-metoxi-propil)-piperidina-4-carboxílico

En atmósfera de argón se disuelve el 1-bencenosulfonil-4-(3-metoxi-propil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (0,3 g) en tolueno (10 ml), se le añade la 4-(isopropoxi)-anilina (0,147 g) y después el cloruro de dimetilaluminio en heptano (1,8 ml, 0,9 molar). Se mantiene la mezcla a reflujo durante 3 horas, se le añaden más 4-(isopropoxi)-anilina (0,173 g) y el cloruro de dimetilaluminio en heptano (1,8 ml) y se mantiene a reflujo durante 3 horas más. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se le añade agua (1 ml) y se agita la mezcla durante 10 minutos. Se evapora el disolvente, se absorbe el residuo a través de gel de sílice y se aísla por cromatografía flash (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 25%) la (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-(3-metoxi-propil)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,047 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 475,22 (MH<sup>+</sup>)

#### 40 Ejemplo 13

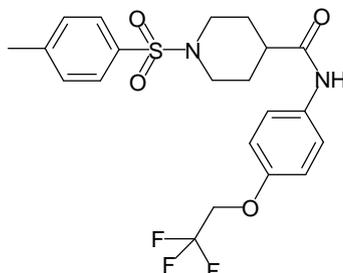
(4-difluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico



Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-piperidina-carboxílico (0,142 g) y la 4-difluormetoxi-fenilamina (0,08 g), obteniéndose la (4-difluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,069 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 425,20 (MH<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 14

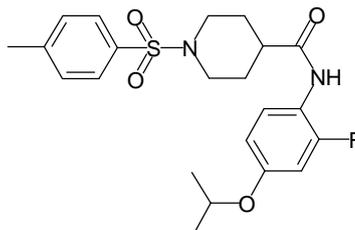
[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico



10 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-piperidina-carboxílico (0,099 g) y la 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil-amina (0,08 g), obteniéndose la [4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,1 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI): 435,18 (MH<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 15

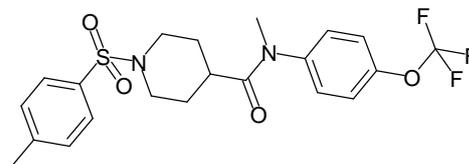
(2-fluor-4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico



20 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-piperidina-carboxílico (0,099 g) y la 2-fluor-4-isopropoxi-fenilamina (0,072 g), obteniéndose la (2-fluor-4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,1 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI): 435,18 (MH<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 16

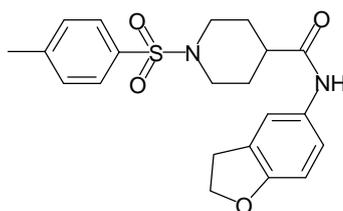
metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico



30 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 4 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-piperidina-carboxílico (0,283 g) y la metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amina (0,187 g), obteniéndose la metil-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,318 g) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (ESI): 457,3 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 17

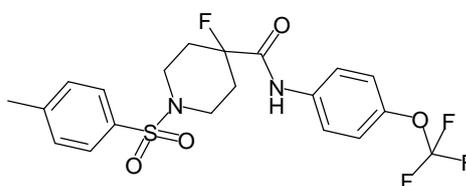
(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico



Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-piperidina-carboxílico (0,099 g) y la 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilamina (0,061 g), obteniéndose la (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,08) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 401,19 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 18

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



Paso A): 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxilato de etilo

Se disuelve el 4-fluor-piperidina-4-carboxilato de etilo (1,263 g), síntesis descrita en la solicitud de patente US 2004/10013, en piridina (70 ml), se le añade el cloruro de p-toluenosulfonyl (1,512 g) y en atmósfera de argón se agita la mezcla a t.amb. durante 48 h. Se evapora el disolvente, se reparte el residuo entre AcOEt y HCl acuoso, se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite marrón que se purifica por cromatografía flash (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 25%), obteniéndose el 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxilato de etilo deseado (2,086 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 330,0 (MH<sup>+</sup>).

Paso B): ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico

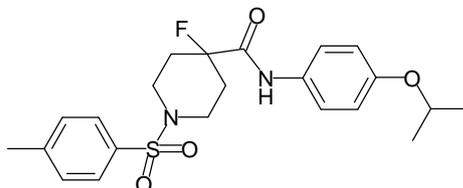
En atmósfera de argón y a t.amb. se disuelve el 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxilato de etilo (2,08 g) en MeOH (70 ml), se le añade a t.amb. NaOH acuoso 3M (8,42 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 12 h. Se evapora el disolvente y se le añade lentamente HCl 3M para ajustar el pH entre 1 y 2. Se extrae la mezcla dos veces con AcOEt, se recogen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico en bruto (1,9 g) en forma de sólido ligeramente marrón, que se emplea en la siguiente reacción sin más purificación.

Paso C): (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico

Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico (0,2 g) y la 4-trifluorometoxi-anilina (0,118 g), obteniéndose la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,1 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 461,2 MH<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 19

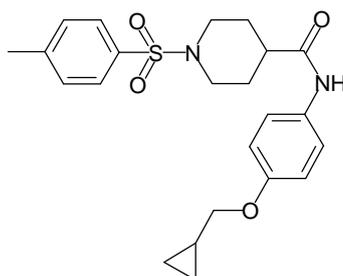
4-fluor-(4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico (0,2 g) y la 4-isopropoxi-anilina (0,1 g), obteniéndose la 4-fluor-(4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,112 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 435,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 20

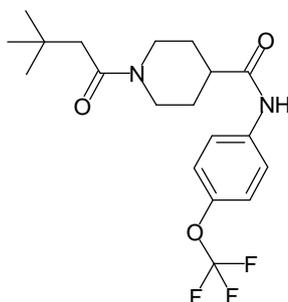
(4-ciclopropilmetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



5 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-piperidina-carboxílico (0,142 g) y la 4-ciclopropilmetoxi-fenilamina (0,098 g), obteniéndose la (4-ciclopropilmetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,048) en forma de sólido marrón oscuro. EM (ESI): 429,23 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 21

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-di-metil-butiril)-piperidina-4-carboxílico



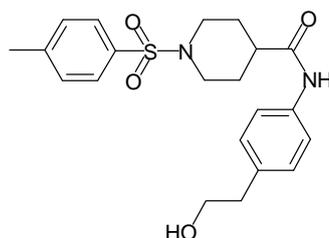
10 Paso A): 4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo  
De modo similar al ejemplo 8, paso A), a partir del piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-tert-butilo (2,293 g) y la 4-trifluorometoxi-anilina (1,86 g) se obtiene el 4-(4-tri-fluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado (2,39 g) en forma de sólido blanco mate, que se emplea directamente en el siguiente paso de reacción.

15 Paso B): (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico  
De modo similar al ejemplo 8, paso B), a partir del 4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,35 g) y por desprotección con ácido trifluoracético (5,52 g) en cloruro de metileno se obtiene la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico deseada (1,3 g) en forma de sólido ligeramente amarillo, que se emplea directamente en el siguiente paso de reacción.

20 Paso C): (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidina-4-carboxílico  
De modo similar al ejemplo 8, paso C), a partir de la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,1 g) y el ácido 3,3-dimetil-butírico (0,041 g) se obtiene la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,1 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 387,19 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 22

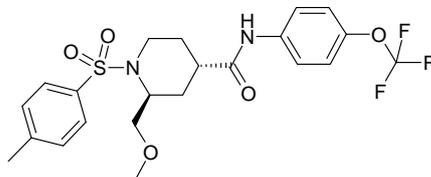
[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



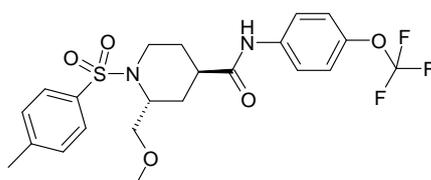
30 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-piperidina-carboxílico (0,142 g) y el 2-(4-amino-fenil)-etanol (0,069 g), obteniéndose la [4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,048) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 403,1 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 23

Mezcla racémica del compuesto del ejemplo 23a, que es la (2S,4S)-2-metoximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico y el compuesto del ejemplo 23b, que es la (2R,4R)-2-metoximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



ejemplo 23a

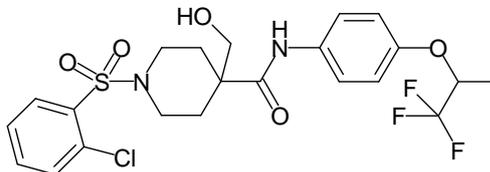


ejemplo 23b

5 Se sintetiza este material por metilación del compuesto del ejemplo 42 (mezcla racémica del compuesto del ejemplo 42a, que es la (2S,4S)-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico y el compuesto 42b, que es la (2R,4R)-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico) (0,083 g) con el yoduro de metilo (2,34 g) con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 11, en forma de aceite ligeramente amarillo (26 mg). EM (ESI): 487,25(MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 24

[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico



15 Paso A): 4-benciloximetil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo  
En atmósfera de argón, a una solución de THF enfriada previamente se le añade a -5°C la LDA (2 M, en THF/heptano/etilbenceno, 17,5 ml) y después se le añade por goteo una solución del piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo (5 g) en THF, manteniendo la temperatura a -7°C. Se agita la mezcla entre -10 y -5°C durante 2  
20 horas, se trata lentamente por goteo a -5°C con éter de bencilo y clorometilo (5,47 g). Se agita la mezcla a 0°C durante 1 hora y a t.amb. durante 48 h. Se evapora el disolvente, se reparte el residuo entre AcOEt y agua. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 5%), obteniéndose el 4-benciloximetil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo deseado (5,79 g) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (ESI): 378,4 (MH<sup>+</sup>).

Paso B): 4-benciloximetil-piperidina-4-carboxilato de etilo

30 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 8 B) por desprotección del 4-benciloximetil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo (3 g) con el ácido trifluoroacético (5,35 ml) en cloruro de metileno (50 ml), obteniéndose el 4-benciloximetil-piperidina-4-carboxilato de etilo deseado (2,3 g) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (ESI): 278,2 (MH<sup>+</sup>).

Paso C): 4-benciloximetil-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo

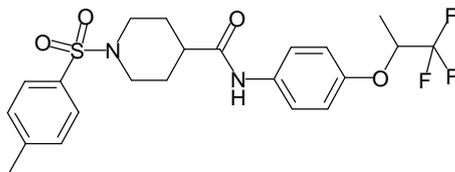
35 Se sintetiza este de modo similar al ejemplo 12, paso C), a partir del 4-benciloximetil-piperidina-4-carboxilato de etilo (2,19 g) y el cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo (1,667 g), obteniéndose el 4-benciloximetil-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo deseado (2,7 g) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ESI): 452,0(MH<sup>+</sup>).

40 Paso D): [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico

Se sintetiza este de modo similar al ejemplo 12, paso D), a partir del 4-benciloximetil-1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (0,3 g), la (rac)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilamina (0,177 g) y el cloruro de dimetilaluminio (2,21 ml, 0,9 molar en heptano), obteniéndose la [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-metil-piperidina-4-carboxílico deseada (0,138 g) en forma de aceite viscoso marrón. EM (ESI): 521,2 (MH<sup>+</sup>). (Al mismo tiempo se elimina el grupo bencilo por las condiciones de reacción aplicadas.)

#### Ejemplo 25

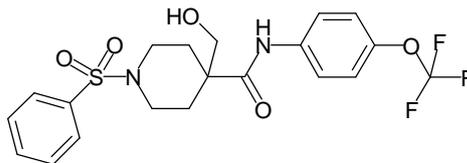
[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico



Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 4 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-piperidina-carboxílico (0,34 g) y la (rac)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilamina (0,2 g), obteniéndose la [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,25 g) en forma de sólido cristalino ligeramente marrón. EM (ESI): 470,5 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 26

1-bencenosulfonil-4-hidroximetil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



Paso A): 4-benciloximetil-1-(bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo

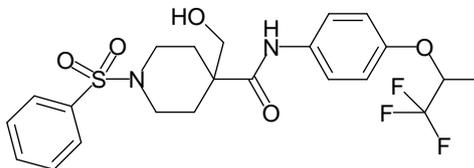
Se sintetiza este de modo similar al ejemplo 12, paso C), a partir del 4-benciloximetil-piperidina-4-carboxilato de etilo (2,19 g) y el cloruro de bencenosulfonilo (1,395 g), obteniéndose el 4-benciloximetil-1-(bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo deseado (2,46 g) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ESI): 418,2 (MH<sup>+</sup>).

Paso B): 1-bencenosulfonil-4-hidroximetil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 12, paso D), a partir del 4-benciloximetil-1-(benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (0,3 g), la 4-trifluorometoxi-anilina (0,165 g) y el cloruro de dimetilaluminio (2,4 ml, 0,9 molar en heptano), obteniéndose la 1-bencenosulfonil-4-hidroximetil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico deseada (0,1 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI): 459,2 (MH<sup>+</sup>). (Al mismo tiempo se elimina el grupo bencilo por las condiciones de reacción aplicadas.)

#### Ejemplo 27

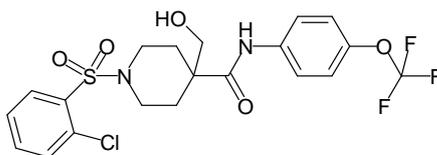
[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-bencenosulfonil-4-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico



Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 12, paso D), a partir del 4-benciloximetil-1-(benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (0,3 g), la (rac)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilamina (0,192 g) y el cloruro de dimetilaluminio (2,4 ml, 0,9 molar en heptano), obteniéndose la [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-bencenosulfonil-4-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico deseada (0,142 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 487,3 (MH<sup>+</sup>). (Al mismo tiempo se elimina el grupo bencilo por las condiciones de reacción aplicadas.)

#### Ejemplo 28

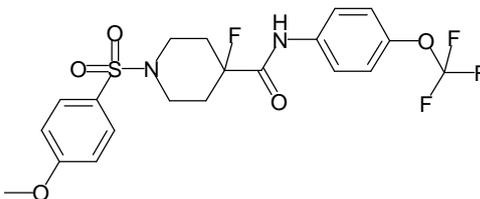
1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroximetil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



5 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 12, paso D), a partir del 4-benciloximetil-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (0,3 g), la 4-trifluorometoxi-anilina (0,153 g) y el cloruro de dimetilaluminio (2,21 ml, 0,9 molar en heptano), obteniéndose la 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroximetil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico deseada (0,1 g) en forma de aceite viscoso anaranjado. EM (ESI): 493,2 (MH<sup>+</sup>). (Al mismo tiempo se elimina el grupo bencilo por las condiciones de reacción aplicadas.)

#### Ejemplo 29

4-fluor-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



10

Paso A): 4-fluor-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

De modo similar al ejemplo 1 a partir del 4-fluor-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-tert-butilo (0,565 g), síntesis descrita en la WO 2008/98977, y la 4-trifluorometoxi-anilina (0,405 g), se obtiene el 4-fluor-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,64 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 405,1 ([M-H]<sup>-</sup>).

15

Paso B): 4-fluor-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

De modo similar al ejemplo 8, paso B), se sintetiza este material por la desprotección del 4-fluor-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,684 g) con el ácido trifluoroacético (0,73 ml) en cloruro de metileno (70 ml), obteniéndose la 4-fluor-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,439 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 307,1 (MH<sup>+</sup>).

20

Paso C): 4-fluor-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

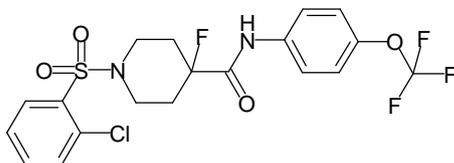
En atmósfera de argón y a t.amb. se disuelven la 4-fluor-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,1 g) y el cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (0,067 g) en piridina (10 ml) y se agita a t.amb. durante 24 h. Se evapora el disolvente, se absorbe el residuo a través de gel de sílice y se purifica por cromatografía flash (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 25%), obteniéndose la 4-fluor-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico deseada (0,075 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 475,1 (MH<sup>+</sup>).

25

30

#### Ejemplo 30

1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-fluor-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

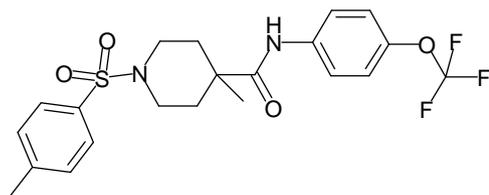


35 De modo similar al ejemplo 29, paso C), a partir de la 4-fluor-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,1 g) y el cloruro de 2-clorobencenosulfonilo (0,069 g) se obtiene la 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-fluor-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,125 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 479,1 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 31

4-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

40



Paso A): 4-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

5 De modo similar al ejemplo 1, a partir del 4-metil-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-tert-butilo (1,0 g) y la 4-trifluorometoxi-anilina (0,728 g) se obtiene el 4-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,75 g) en forma de aceite incoloro. EM (ESI): 401,4 ([M-H]<sup>-</sup>).

Paso B): 4-metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

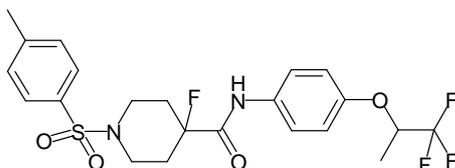
10 De modo similar al ejemplo 8, paso B), se sintetiza este material por desprotección del 4-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,75 g) con el ácido trifluoracético (0,86 ml) en cloruro de metileno (70 ml), obteniéndose la 4-metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,34 g) en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ESI): 303,3 (MH<sup>+</sup>).

Paso C): 4-metil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

15 De modo similar al ejemplo 29, paso C), a partir de la 4-metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,34 g) y el cloruro de p-toluenosulfonyl (0,214 g) se obtiene la 4-metil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,3 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 455,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 32

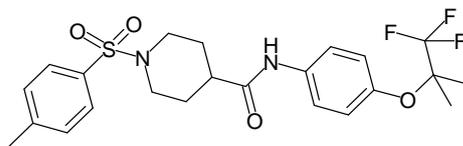
20 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac-4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



25 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico (0,15 g) y la (rac)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilamina (0,102 g), obteniéndose la [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,025 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 489,25 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 33

[4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



30 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 4 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-piperidina-carboxílico (0,288 g) y la 4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenilamina (0,219 g), obteniéndose la [4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,376 g) en forma de sólido cristalino ligeramente gris. EM (ESI): 485,3 (MH<sup>+</sup>).

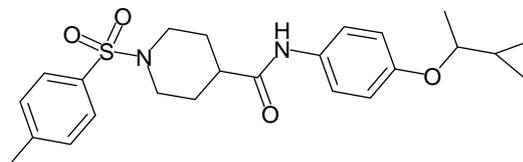
Obtención del material de partida, la 4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenilamina:

35 i) En atmósfera de argón, a una solución del 1-fluor-4-nitro-benceno (2,82 g) y el 1,1,1-trifluor-2-metil-propan-2-ol (2,3 ml) en DMF (90 ml) se le añade enfriando con hielo el NaH (0,914 g, suspensión al 55% en aceite) y se agita la mezcla a t.amb. durante 3 h. Se reparte entre éter de dietilo y agua, se separan las fases, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente, obteniéndose el 1-nitro-4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-benceno en forma de aceite marrón (4,9 g), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

45 ii) Se hidrogena a t.amb. el 1-nitro-4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-benceno (4,9 g) en metanol (30 ml) con Pd al 10 % sobre C (500 mg) a presión atmosférica durante 12 h. Se filtra el catalizador y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la 4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenilamina deseada (4,2 g) en forma de aceite marrón, que se emplea sin más purificación en el paso siguiente.

Ejemplo 34

[4-(1-ciclopropil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico

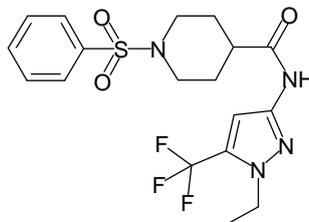


- 5 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 4 a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-piperidina-carboxílico (0,288 g) y la (rac)-4-(1-ciclopropil-etoxi)-fenilamina (0,18 g), obteniéndose la [4-(1-ciclopropil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,306 g) en forma de sólido cristalino ligeramente gris. EM (ESI): 443,3 (MH<sup>+</sup>).
- 10 Obtención del material de partida, la (rac)-4-(1-ciclo-propil-etoxi)-fenilamina:

Se obtiene este de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4, paso ii), a partir del 1-fluor-4-nitro-benceno y el 1-ciclopropil-etanol.

15 Ejemplo 35

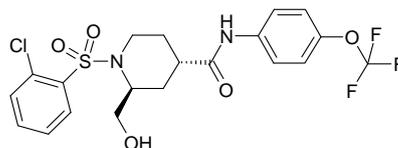
(1-etil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico



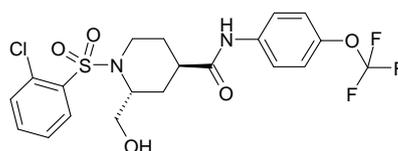
- 20 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 1-(fenilsulfonil)-4-piperidinacarboxílico (0,094 g) y la 1-etil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-ilamina (0,063 g), obteniéndose la (1-etil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico deseada (0,075 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 431,13 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 36

- 25 Mezcla racémica del compuesto del ejemplo 36a, que es la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico y el compuesto del ejemplo 36b, que es la (4-tri-fluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico



ejemplo 36a



ejemplo 36b

- 30 Paso A): mezcla racémica del (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo y el (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-2,4-di-carboxilato de 4-metilo  
Se disuelve en agua (10 ml) una mezcla racémica del clorhidrato del (2S,4S)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo y el clorhidrato del (2R,4R)-piperidina-2,4-di-carboxilato de 4-metilo (0,32 g), que se obtiene por descomposición del éster de tert-butilo de la mezcla de (2S,4S)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 2-tert-butilo y 4-metilo y el (2R,4R)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 2-tert-butilo y 4-metilo (para la obtención: M. Del Bosco, Tetrahedron vol. 51, nº 31,
- 35

pp. 8545), y el  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,425 g). Se añade el cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo (0,347 g) y se agita la mezcla a t.amb. durante 12 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre HCl acuoso y AcOEt, se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose la mezcla racémica deseada del (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo y el (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo (0,42 g) en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ESI): 360,2 ([M-H]<sup>-</sup>).

Paso B): mezcla racémica del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico

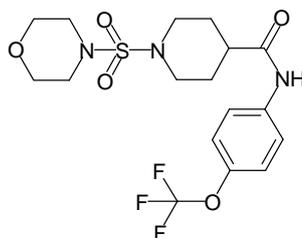
En atmósfera de argón y a t.amb. se disuelve una mezcla racémica del (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo y el (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo (0,426 g) en tolueno (10 ml). Se añade la 4-trifluorometoxi-anilina (0,229 g) y después el cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 2,88 ml). Se mantiene la mezcla a reflujo durante 3 horas, se enfría a t.amb. y se acidifica con HCl acuoso 3M hasta que precipite el material insoluble. Se agita la mezcla a t.amb. durante 12 h más, se evapora el disolvente, se absorbe el residuo a través de gel de sílice y se purifica por cromatografía flash (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , gradiente del 0 al 5%), obteniéndose la mezcla racémica deseada del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico en forma de aceite viscoso. EM (ESI): 507,1 (MH<sup>+</sup>)

Paso C): mezcla racémica de la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico y la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico

Se disuelve una mezcla racémica del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico (0,38 g) en THF, se enfría a 0°C y en atmósfera de argón se le añade por goteo un complejo de borano-THF (1 molar en THF, 1,58 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 1 hora y a t.amb. durante 12 h más. Se añade a la mezcla el HCl del 37% (0,2 ml) y se continúa la agitación durante 5 min. Se evapora el disolvente, se absorbe el residuo sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía flash (EE/heptano, gradiente del 0 al 30%), obteniéndose la mezcla racémica deseada de la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico y la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico (120 mg) en forma de espuma blanca. EM (ESI): 493,08 (MH<sup>+</sup>)

### Ejemplo 37

1-(morfolina-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



Paso A): 1-(morfolina-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo

Se disuelve el piperidina-4-carboxilato de etilo (0,943 g) en cloruro de metileno (60 ml), en atmósfera de argón se trata por goteo a t.amb. en primer lugar con la 4-dimetil-aminopiridina (1,465 g) y después con el cloruro de morfolina-4-sulfonilo (1,136 g) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 12 h hasta completar la reacción. Se reparte la mezcla reaccionante entre cloruro de metileno y HCl acuoso 1 N, se separan las fases, se lava la fase orgánica con  $\text{KHCO}_3$  acuoso 2M y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se evapora el disolvente, obteniéndose el 1-(morfolina-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (1,9 g) en forma de sólido ligeramente amarillo, que se emplea directamente en el paso siguiente.

Paso B): ácido 1-(morfolina-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico

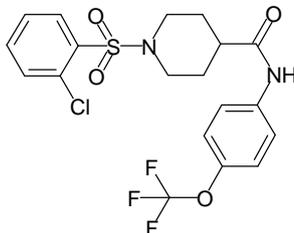
Se disuelve el 1-(morfolina-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (1,9 g) en metanol (80 ml), se trata a t.amb. con NaOH 2M (15,5 ml) y se calienta la mezcla a 85°C durante 12 h. Se evapora el disolvente, se reparte el residuo entre el cloruro de metileno y HCl 1 N, se separan las fases, se lava la fase orgánica con el  $\text{KHCO}_3$  acuoso 2M, se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 1-(morfolina-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico (1,37 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 277,08 ([M-H]<sup>-</sup>).

Paso C): 1-(morfolina-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

De modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 1-(morfolina-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,097 g) y la 4-trifluorometoxi-anilina (0,062 g) se obtiene el ácido 1-(morfolina-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico y la 4-trifluorometoxi-fenilamina (0,052 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 438,29 (MH<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 38

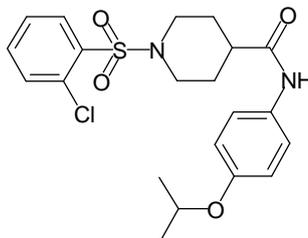
1-(2-cloro-bencenosulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



10 De modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,106 g) y la 4-trifluorometoxi-anilina (0,062 g) se obtiene la 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,082 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 463,21(MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 39

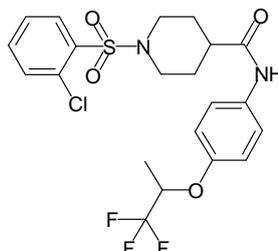
(4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico



15 De modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,106 g) y la 4-isopropoxi-anilina (0,053 g) se obtiene la (4-iso-propoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,116 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 437,26 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 40

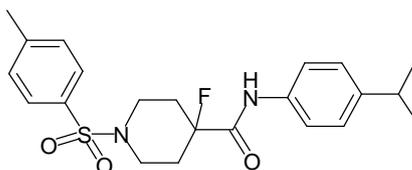
20 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico



25 De modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,106 g) y la (rac)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilamina (0,072 g) se obtiene la [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,135 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 491,15 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 41

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

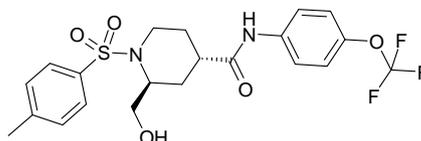


30 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,2 g) y la 4-isopropil-anilina (0,09 g), obteniéndose la 4-fluor-(4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-

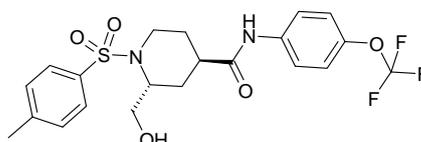
(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,047 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI): 419,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 42

- 5 Mezcla racémica del compuesto del ejemplo 42a, que es la (2S,4S)-2-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico y el compuesto del ejemplo 42b, que es la (2R,4R)-2-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



ejemplo 42a



ejemplo 42b

- 10 Paso A): mezcla racémica del (2S,4S)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo y el (2R,4R)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo

De modo similar al ejemplo 36, paso A), se obtiene la mezcla racémica deseada del (2S,4S)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo y el (2R,4R)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo (0,35 g) por reacción de la mezcla racémica del clorhidrato del (2S,4S)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo y el clorhidrato del (2R,4R)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo (0,3 g) con el cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (0,294 g), en forma de sólido blanco. EM (ESI): 342,06 (MH<sup>+</sup>).

- 20 Paso B): mezcla racémica del ácido (2S,4S)-1-(tolueno-4-sulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(tolueno-4-sulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico

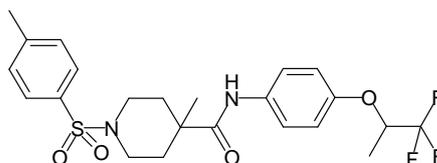
De modo similar al ejemplo 36, paso B), se obtiene la mezcla racémica deseada del ácido (2S,4S)-1-(tolueno-4-sulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(tolueno-4-sulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico (0,22 g) por reacción de la mezcla racémica del (2S,4S)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo y el (2R,4R)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-2,4-dicarboxilato de 4-metilo (0,392 g) con la 4-trifluorometoxi-anilina (0,264 g) y el cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 2,93 ml), en forma de sólido marrón. EM (ESI): 487,2 (MH<sup>+</sup>).

- 30 Paso C): mezcla racémica de la (2S,4S)-2-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico y la (2R,4R)-2-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

De modo similar al ejemplo 36, paso C), se obtiene la mezcla racémica deseada de la (2S,4S)-2-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico y la (2R,4R)-2-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,09 g) por reacción de la mezcla racémica del ácido (2S,4S)-1-(tolueno-4-sulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(tolueno-4-sulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-piperidina-2-carboxílico (0,22 g) y el complejo de borano-THF (1 molar en THF, 0,68 ml) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 473,2 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 43

[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico



- 40 Paso A): (rac)-4-metil-4-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilcarbamoil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo  
De modo similar al ejemplo 1, a partir del 4-metil-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-tert-butilo (0,6 g) y la (rac)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilamina (0,506 g) se obtiene el (rac)-4-metil-4-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilcarbamoil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,31 g) en forma de sólido marrón. EM (ESI): 429,4 ([M-H]<sup>-</sup>).

Paso B): [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-metil-piperidina-4-carboxílico

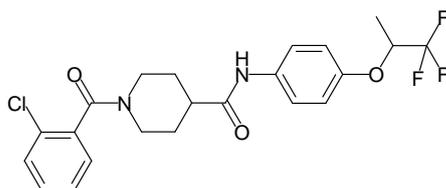
De modo similar al ejemplo 8, paso B), se sintetiza este material por desprotección del (rac)-4-metil-4-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilcarbamoil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,31 g) con el ácido trifluoroacético (4,57 ml) en cloruro de metileno (50 ml), obteniéndose la [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-metil-piperidina-4-carboxílico (0,82 g) en forma de aceite marrón. EM (ESI): 331,2 (MH<sup>+</sup>).

Paso C): [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico

De modo similar al ejemplo 29, paso C), a partir de la [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-metil-piperidina-4-carboxílico (0,8 g) y el cloruro de p-toluenosulfonilo (0,46 g) se obtiene la [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,149 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 484,53 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 44

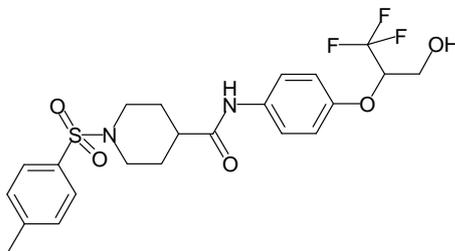
[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico



De modo similar al ejemplo 4, a partir del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico (0,267 g) y la (rac)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilamina (0,205 g) se obtiene la [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico (0,423 g) en forma de sólido cristalino blanco. EM (ESI): 455,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 45

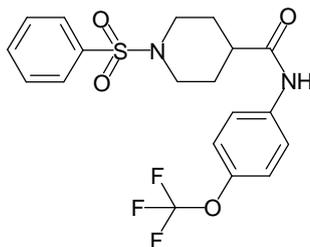
[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroximetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico



En atmósfera de argón y a t.amb. se trata una solución de la [4-(2,2,2-trifluor-1-metoximetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico (240 mg), producto del ejemplo 54), en cloruro de metileno con BBr<sub>3</sub> (0,5 molar en cloruro de metileno, 2 ml) y se agita a t.amb. durante 2 h. Se recoge la mezcla reaccionante en éter de dietilo, se lava con HCl acuoso 1 N, se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose la [4-(2,2,2-trifluor-1-hidroximetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico deseada en forma de sólido cristalino ligeramente rojo. EM (ESI): 487,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 46

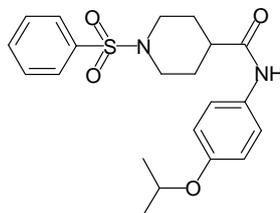
1-bencenosulfonil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



De modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 1-(fenilsulfonil)-4-piperidinacarboxílico (0,094 g) y la 4-tri-fluormetoxi-anilina (0,062 g) se obtiene la 1-benceno-sulfonil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,095 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 429,3 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 47

(4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico

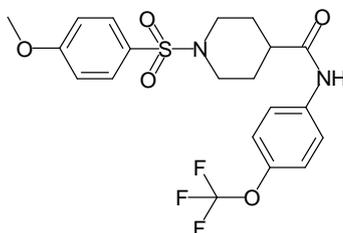


5

De modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 1-(fenilsulfonil)-4-piperidinacarboxílico (0,094 g) y la 4-isopropoxifenilamina (0,053 g) se obtiene la (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico (0,11 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 403,4(MH<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 48

1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

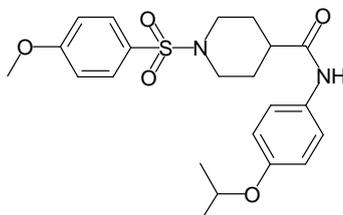


15

De modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,1 g) y la 4-trifluormetoxi-anilina (0,062 g) se obtiene la 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,068 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 459,3 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 49

(4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico



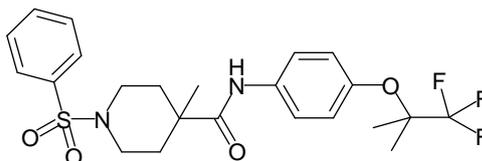
20

De modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,1 g) y la 4-isopropoxifenilamina (0,062 g) se obtiene la (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,097 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 431,3 (MH<sup>+</sup>).

25

Ejemplo 50

[4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-bencenosulfonil-4-metil-piperidina-4-carboxílico

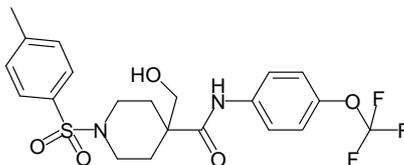


30

De modo similar al ejemplo 29, paso C), a partir de la [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-metil-piperidina-4-carboxílico (0,3 g) y el cloruro de bencenosulfonilo (0,154 g) se obtiene la [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,164 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 485,3 (MH<sup>+</sup>).

35 Ejemplo 51

(4-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



Paso A): 4-benciloximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo

5 Se sintetiza este de modo similar al ejemplo 12, paso C), a partir del 4-benciloximetil-piperidina-4-carboxilato de etilo (2,3 g) y el cloruro de p-toluenosulfonilo (1,58 g), obteniéndose el 4-benciloximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo deseado (2,46 g) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ESI): 432,3 (MH<sup>+</sup>).

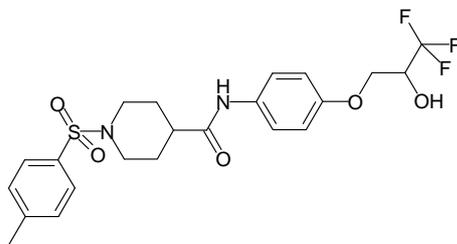
Paso B): (4-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

10 Se sintetiza este de modo similar al ejemplo 12, paso D), a partir del 4-benciloximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (0,7 g), la 4-trifluor-metoxi-anilina (0,575 g) y el cloruro de dimetilaluminio (4,5 ml, 0,9 molar en heptano), obteniéndose la (4-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico deseada (0,5 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 471,1 (MH<sup>+</sup>). (Al mismo tiempo se elimina el grupo bencilo por las condiciones de reacción aplicadas.)

15

#### Ejemplo 52

[4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico



20 De modo similar al ejemplo 4, a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinacarboxílico (0,185 g) y la 4-[3,3,3-trifluor-2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propoxi]-fenilamina (0,2 g) y posterior eliminación a t.amb. durante 20 min del grupo protector tetrahidropiraniolo del producto de condensación en bruto con THF/HCl 1 N (8 ml/2 ml), se obtiene la [4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,286 g) en forma de sólido cristalino blanco. EM (ESI): 487,2 (MH<sup>+</sup>).

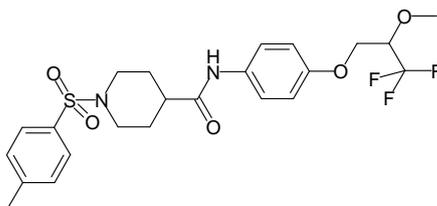
25 Obtención del material de partida, la 4-[3,3,3-trifluor-2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propoxi]-fenilamina:

Se obtiene este material de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 33 pasos i, ii) a partir del 1-fluor-4-nitro-benceno y el 3,3,3-trifluor-2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propan-1-ol.

30 Se sintetiza el 3,3,3-trifluor-2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propan-1-ol efectuando la anterior secuencia de reacciones a partir del 3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propionato de metilo, en primer lugar por introducción del grupo protector tetrahidropiraniolo (3,4-dihidro-2H-pirano, cloruro de metileno, t.amb.) y la posterior reducción del grupo éster con LiAlH<sub>4</sub> en THF, aplicando esencialmente procedimientos ya conocidos de la bibliografía técnica, obteniéndose el 3,3,3-trifluor-2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propan-1-ol deseado.

#### Ejemplo 53

[4-(3,3,3-trifluor-2-metoxi-propoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico



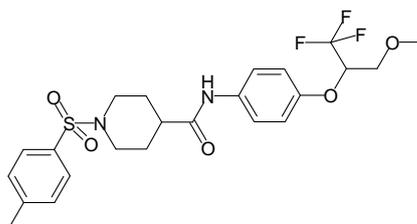
40 De modo similar al ejemplo 4, a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinacarboxílico (0,144 g) y la (rac)-4-(3,3,3-trifluor-2-metoxi-propoxi)-fenilamina (0,12 g) se obtiene la [4-(3,3,3-trifluor-2-metoxi-propoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,16 g) en forma de sólido cristalino ligeramente rojo. EM (ESI): 501,2(MH<sup>+</sup>).

Obtención del material de partida (rac)-4-(3,3,3-trifluor-2-metoxi-propoxi)-fenilamina:

- 5 (a) Por reacción del 1-fluor-4-nitro-benceno y el 3,3,3-trifluor-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propan-1-ol con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, paso i), se sintetiza el 2-[2,2,2-trifluor-1-(4-nitro-fenoximetil)-etoxi]-tetrahidro-pirano. Se trata este compuesto con THF/HCl 1 N (t.amb. durante 20 min) para eliminar el grupo protector tetrahidropiraniolo y se alquila a t.amb. (2 h) con yoduro de metilo en DMF con el NaH como base, formándose el 1-nitro-4-(3,3,3-trifluor-2-metoxi-propoxi)-benceno, que se hidrogena del modo descrito en el ejemplo 33, paso ii), obteniéndose el compuesto deseado, la (rac)-4-(3,3,3-trifluor-2-metoxi-propoxi)-fenilamina.

**Ejemplo 54**

[4-(2,2,2-trifluor-1-metoximetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



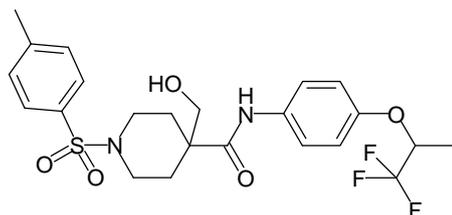
- 10 De modo similar al ejemplo 4, a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-piperidinacarboxílico (0,283 g) y la (rac)-4-(2,2,2-trifluor-1-metoximetil-etoxi)-fenilamina (0,235 g) se obtiene la [4-(2,2,2-trifluor-1-metoximetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico (0,35 g) en forma de sólido cristalino ligeramente gris. EM (ESI): 501,2(MH<sup>+</sup>).

Obtención del material de partida, la (rac) 4-(2,2,2-trifluor-1-metoximetil-etoxi)-fenilamina:

Se obtiene este material aplicando los procedimientos descritos en el ejemplo 33, pasos i, ii), a partir del 1-fluor-4-nitro-benceno y el (rac)-1,1,1-trifluor-3-metoxi-propan-2-ol.

**Ejemplo 55**

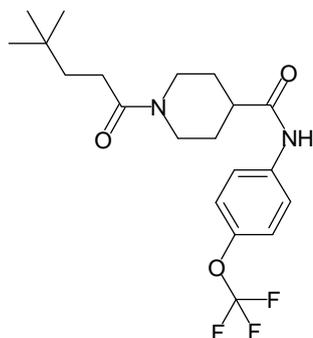
[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico



- 25 Se sintetiza este de modo similar al ejemplo 12, paso D), a partir del 4-benciloximetil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxilato de etilo (0,3 g), la (rac)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilamina (0,214 g) y el cloruro de dimetilaluminio (1,93 ml, 0,9 molar en heptano), obteniéndose la [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,2 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 499,2 (MH<sup>+</sup>). (Al mismo tiempo se elimina el grupo bencilo por las condiciones de reacción aplicadas.)

**Ejemplo 56**

1-(4,4-dimetil-pentanoil)-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

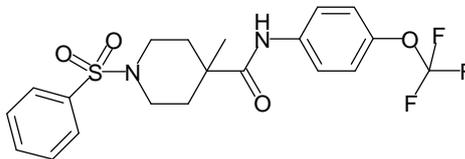


- 35 Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 8, paso C), a partir de la (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,144 g) y el ácido 4,4-dimetil-pentanoico (0,065 g), obteniéndose la 1-(4,4-dimetil-

pentanoil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico deseada (0,178 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 401,25 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 57

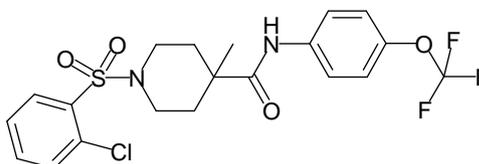
5 1-bencenosulfonil-4-metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



10 De modo similar al ejemplo 29, paso C), a partir de la 4-metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,123 g) y el cloruro de bencenosulfonilo (0,072 g) se obtiene la 1-bencenosulfonil-4-metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,1 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 443,3 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 58

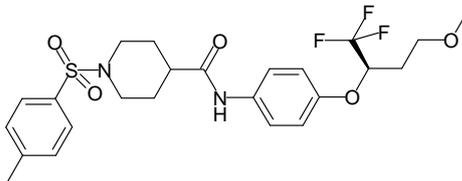
1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



15 De modo similar al ejemplo 29, paso C), a partir de la 4-metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,123 g) y el cloruro de 2-cloro-benceno-sulfonilo (0,086 g) se obtiene la 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico (0,1 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 477,1 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 59

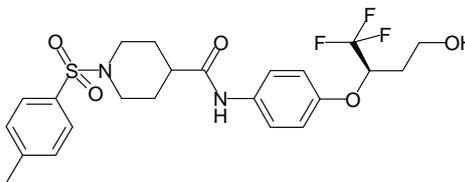
[4-((R)-3-metoxi-1-trifluorometil-propoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico



25 De modo similar al ejemplo 4, a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinacarboxílico (0,17 g) y la 4-(R)-3-metoxi-1-trifluorometil-propoxi)-fenilamina (0,15 g) se obtiene la [4-((R)-3-metoxi-1-trifluorometil-propoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,276 g) en forma de sólido cristalino blanco. EM (ESI): 515,3 (MH<sup>+</sup>).

30 Obtención del material de partida, la 4-(R)-3-metoxi-1-trifluorometil-propoxi)-fenilamina:  
Se obtiene este material por reacción del 1-fluor-4-nitro-benceno y el (3R)-1,1,1-trifluor-4-metoxi-butan-2-ol (bibliografía técnica: solicitud de patente JP-07242601) de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 33, pasos i, ii).

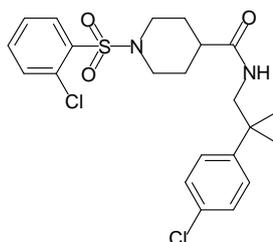
35 Ejemplo 60  
[4-(R)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico



En atmósfera de argón y a t.amb. se trata durante 2 h la [4-((R)-3-metoxi-1-trifluormetil-propoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,105 g), producto del ejemplo 59), en cloruro de metileno (2 ml) con el BBr<sub>3</sub> (0,5 molar, 1 ml). Se reparte la mezcla entre éter de dietilo y HCl acuoso 1 N, se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose la [4-((R)-3-hidroxi-1-trifluormetil-propoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico deseada (0,073 g) en forma de sólido cristalino ligeramente marrón. EM (ESI): 501,2 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 61

[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico



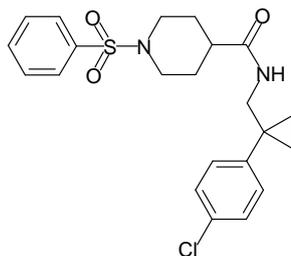
10

De modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,106 g) y la C-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-metilamina (0,076 g) se obtiene la [1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,1 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 467,21(MH<sup>+</sup>).

15

#### Ejemplo 62

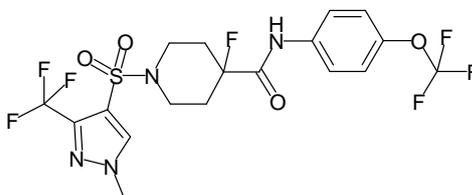
[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico



De modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 1-(fenilsulfonil)-4-piperidinacarboxílico (0,094 g) y la C-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-metilamina (0,076 g) se obtiene la [1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico (0,113 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 433,22 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 63

4-fluor-1-(1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico



Paso A): 4-fluor-1-(1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo  
De modo similar al ejemplo 18, paso A), a partir del 4-fluor-piperidina-4-carboxilato de etilo (0,2 g) y el cloruro de 1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-sulfonilo (0,284 g) se obtiene el 4-fluor-1-(1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (0,37 g) en forma de sólido anaranjado. EM (ESI): 388,1(MH<sup>+</sup>).

30

Paso B): ácido 4-fluor-1-(1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico

De modo similar al ejemplo 18, paso B), a partir del 4-fluor-1-(1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (0,21 g) y por hidrólisis con NaOH acuoso 3 N (1,82 ml) en metanol (20 ml) se obtiene el ácido 4-fluor-1-(1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico deseado (0,198 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 358,2 ([M-H]).

35

Paso C): 4-fluor-1-(1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico

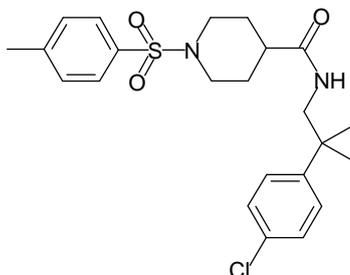
40

Se sintetiza este material de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-fluor-1-(1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,176 g) y la 4-trifluormetoxi-anilina (0,087 g), obteniéndose la 4-fluor-1-(1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido piperidina-4-carboxílico deseada (0,04 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 519,28 (MH<sup>+</sup>).

5

Ejemplo 64

[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico



10 De modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinacarboxílico (0,099 g) y la C-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-metilamina (0,076 g) se obtiene la [1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico (0,126 g) en forma de sólido blanco cristalino. EM (ESI): 447,19 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo A

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

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

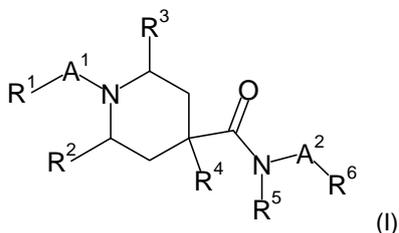
25 Ejemplo B

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

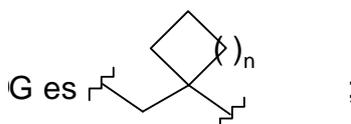
	<u>por cápsula</u>
ingrediente activo	100,0 mg
30 almidón de maíz	20,0 mg
lactosa	95,0 mg
talco	4,5 mg
estearato magnésico	0,5 mg
	-----
35	220,0 mg

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



- 5 en la que  
 R<sup>1</sup> es dimetilpropilo, dimetilbutilo, ciclopropilalquilo, pirazolilo, metil-trifluormetil-1H-pirazolilo, morfolinilo, fenilo, 2-clorofenilo, 4-metilfenilo o 4-metoxifenilo;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;  
 10 R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxi-alquilo;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;  
 R<sup>6</sup> es 2,3-dihidro-benzofuranilo, alquilpiridin-3-ilo, haloalcoxipiridin-3-ilo, piridazinilo, alcoxipiridazinilo, alquil-trifluormetil-1H-pirazolilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido en la posición 4 por un sustituyente elegido entre cloro, isopropilo, hidroxialquilo, isopropoxi, cicloalquilalcoxi, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxicarbonilalcoxi, carboxialcoxi, hidroxialcoxi, alcoxihaloalcoxi e hidroxihaloalcoxi y, dicho fenilo sustituido en la posición 4 está además opcionalmente sustituido por un sustituyente elegido con independencia entre flúor, trifluormetoxi, alcoxicarbonilalcoxi e hidroxialcoxicarbonilo, pero en el caso, en el que R<sup>6</sup> sea fenilo o fenilo sustituido en la posición 4 por cloro, entonces A<sup>2</sup> es G;  
 15 A<sup>1</sup> es carbonilo o -S(O)<sub>2</sub>-;  
 20 A<sup>2</sup> es un enlace sencillo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o G;



- n es el número cero, 1, 2, 3, 4 ó 5;  
 y sus sales farmacéuticamente aceptables;  
 25 con la condición de que se excluyan la (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; [2-(4-difluormetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; (4-iso-propil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico; (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico; (4-difluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico; (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico; (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico; (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico; (1-fenil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico y (1-fenil-ciclo-pentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico.  
 30  
 35 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup> es dimetilpropilo, fenilo, 2-clorofenilo o 4-metilfenilo.  
 3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R<sup>1</sup> es 4-metilfenilo.  
 40 4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que n es el número cero.  
 5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R<sup>2</sup> es hidrógeno o hidroxialquilo.  
 45 6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que A<sup>1</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-.  
 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que A<sup>2</sup> es un enlace sencillo.  
 8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R<sup>6</sup> es fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido en la posición 4 por un sustituyente elegido entre isopropoxi y haloalcoxi.  
 50 9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, elegidos entre:  
 (6-isopropil-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

- (6-metoxi-piridazin-3-il)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico;  
 etil-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 metil-[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 5 [6-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridin-3-il]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-ciclopropil-acetil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(3-ciclopropil-propionil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidina-4-carboxílico;  
 10 metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-(3-metoxi-propil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-difluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 15 [4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (2-fluor-4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 metil-(4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 20 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-ciclopropilmetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-2-metoxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 25 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-2-metoxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 30 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-bencenosulfonil-4-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-fluor-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-fluor-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 35 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(1-ciclopropil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (1-etil-5-trifluormetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 40 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(morfolina-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 45 (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-fluor-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-2-hidroxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-2-hidroxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-4-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico;  
 50 [4-(2,2,2-trifluor-1-hidroximetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-bencenosulfonil-4-metil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 4-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 55 [4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(3,3,3-trifluor-2-metoxi-propoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metoxi-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido 4-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4,4-dimetil-pentanoil)-piperidina-4-carboxílico;  
 60 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-metil-piperidina-4-carboxílico;  
 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonil)-4-metil-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-((R)-3-metoxi-1-trifluormetil-propoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [4-((R)-3-hidroxi-1-trifluormetil-propoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 [1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico;  
 65 [1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-fluor-1-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico; y [1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico.

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

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

5 metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-hidroxi-metil-piperidina-4-carboxílico;

metil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-hidroxi-metil-piperidina-4-carboxílico;

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

10 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidina-4-carboxílico;

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-4-hidroxi-metil-piperidina-4-carboxílico;

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-4-fluor-piperidina-4-carboxílico;

[4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (rac)-1-(2-cloro-bencenosulfonyl)-piperidina-4-carboxílico;

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-2-hidroxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico;

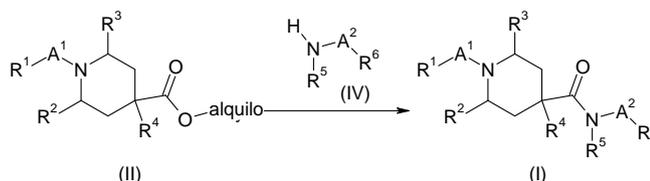
15 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,4R)-2-hidroxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidina-4-carboxílico; y

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-4-metil-piperidina-4-carboxílico.

11. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I) definida en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 que consiste en:

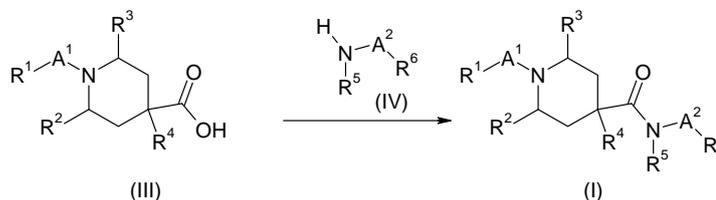
20

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) en presencia de un compuesto de la fórmula (IV);

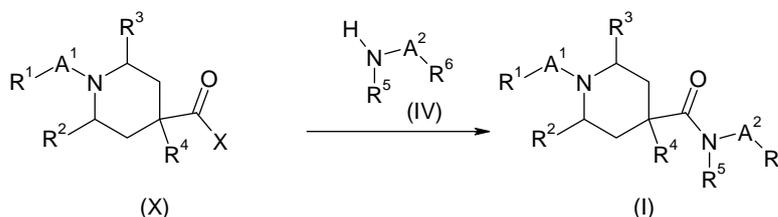


25

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) en presencia de un compuesto de la fórmula (IV);

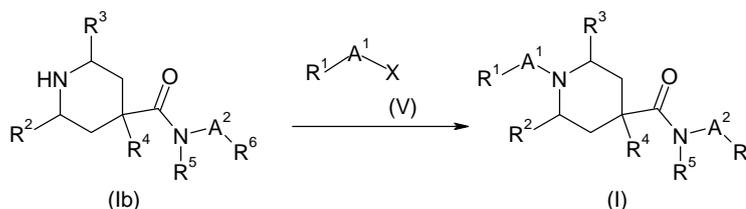


c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X) en presencia de un compuesto de la fórmula (IV);



30

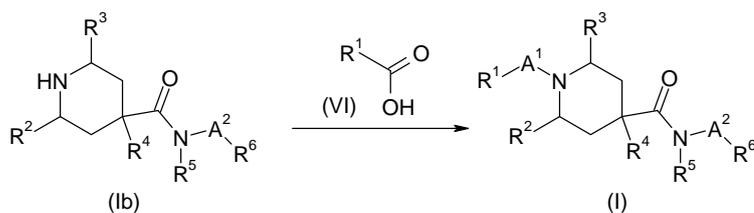
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ib) en presencia de un compuesto de la fórmula (V);



o

35

e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ib) en presencia de un compuesto de la fórmula (VI);



en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , y  $A^2$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno y, en las que, en el paso e),  $A^1$  es carbonilo.

5

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

10

13. Compuestos elegidos entre: la (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, [2-(4-difluormetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-iso-propil-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-tri-fluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico, (4-difluor-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido 1-(4-metoxi-benceno-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-benzoil-piperidina-4-carboxílico, (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 1-(2-cloro-benzoil)-piperidina-4-carboxílico, (1-fenil-ciclo-propilmetil)-amida del ácido 1-bencenosulfonil-piperidina-4-carboxílico y (1-fenil-ciclo-pentilmetil)-amida del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

15

20

14. Una composición farmacéutica que contiene un vehículo terapéuticamente inerte y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 ó 13.

25

15. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 ó 13 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.