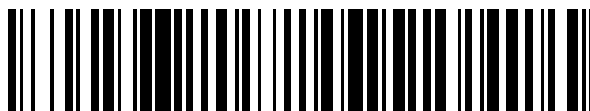


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 505 190**

51 Int. Cl.:

C07D 211/32 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/4465 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2010 E 10708576 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2408745**

54 Título: **Derivados de piperidina como antagonistas del receptor nk3**

30 Prioridad:

19.03.2009 EP 09155585

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

09.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KNUST, HENNER;
LIMBERG, ANJA;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
RATNI, HASANE;
RIEMER, CLAUS y
VIFIAN, WALTER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

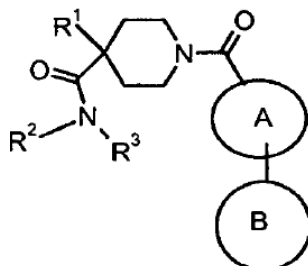
ES 2 505 190 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina como antagonistas del receptor nk3

5 La presente solicitud está relacionada con compuestos de fórmula



I

En los que

10

R¹ es

- arilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, o es
- (CH₂)_n-cicloalquilo y n es 0, 1 o 2,
- alquilo inferior,
- alqueno inferior o
- alquilo inferior sustituido por halógeno;

15

R² es

- CRR¹-arilo o heteroarilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o ciano,
- CRR¹-cicloalquilo,
- CRR¹-alquilo inferior, o es
- NR-arilo o NR-heteroarilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o ciano, o es NR-cicloalquilo, o es
- indan-1-ilo o indan-2-ilo, que están opcionalmente sustituidos por hidroxilo;

20

25

R³ es hidrógeno o alquilo inferior, o

30

R² y R³ forman junto con el átomo de N al que están unidos un grupo 2,3-dihidro-1-H-isoindol o un anillo piperidina, que está opcionalmente sustituido por un grupo heteroarilo;

R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo, o ambos R y R' forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo;

35

Ⓐ es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior o =O, o es cicloalquilo;

40

Ⓑ es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, ciano, amino, C(O)-alquilo inferior, C(O)NH₂, S(O)₂-alquilo inferior o =O, o es cicloalquilo;

45

o a una sal farmacéuticamente activa de los mismos

La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluidos los diastereoisómeros individuales y enantiómeros del compuesto de fórmula (I) así como mezclas racémicas y no racémicas de los mismos.

50

Se ha encontrado que los presentes compuestos son antagonistas de receptor NK-3 altamente potenciales para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, ansiedad y el trastorno de déficit de atención por hiperactividad (TDAH), véase también WO2008 / 081012.

55

Las tres principales taquiquininas de mamíferos, la sustancia P (SP), neuroquinina A (NKA) y neuroquinina B (NKB) pertenecen a la familia de neuropéptidos que comparten la secuencia común de pentapéptido COOH-terminal de Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂. Como neurotransmisores, estos péptidos ejercen su actividad biológica a

través de tres receptores de neuroquinina distintos (NK), denominados como NK-1, NK-2 y NK-3. SP se une preferentemente al receptor NK-1, NKA al NK-2 y la NKB al receptor NK-3.

El receptor de NK-3 se caracteriza por una expresión predominante en el SNC y se ha demostrado su participación en la modulación del sistema monoaminérgico central. Estas propiedades hacen que el receptor de NK-3 sea un objetivo potencial para los trastornos del sistema nervioso central tales como ansiedad, depresión, trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el dolor (Neurosci. Letters, 2000, 283, 185 - 188; Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 939-960; Neuroscience, 1996, 74, 403-414; Neuropeptides, 1998, 32, 481-488).

La esquizofrenia es uno de los principales trastornos neuropsiquiátricos, caracterizado por deterioro mental crónico y grave. Esta devastadora enfermedad afecta a alrededor del 1% de la población mundial. Los síntomas comienzan a principios de la edad adulta y son seguidos por un período de disfunción social e interpersonal. La esquizofrenia se manifiesta como alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, delirios (síntomas positivos), embotamiento afectivo, depresión, anhedonia, pobreza del habla, déficit de atención y memoria así como aislamiento social (síntomas negativos).

Durante décadas, los científicos y los clínicos han hecho esfuerzos con el objetivo de descubrir un agente ideal para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Sin embargo, la complejidad de los trastornos, debido a una amplia gama de síntomas, ha obstaculizado dichos esfuerzos. No hay características focales específicas para el diagnóstico de la esquizofrenia y no hay un solo síntoma presente de forma constante en todos los pacientes. En consecuencia, el diagnóstico de la esquizofrenia como un trastorno individual o como una variedad de diferentes trastornos se ha debatido, pero todavía no está resuelto. La mayor dificultad en el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia es la falta de conocimiento sobre la causa y la naturaleza de esta enfermedad. Se han propuesto algunas hipótesis neuroquímicas sobre la base de estudios farmacológicos para racionalizar el desarrollo de una terapia correspondiente: la dopamina, la serotonina y las hipótesis de glutamato. Pero teniendo en cuenta la complejidad de la esquizofrenia, podría ser necesario un perfil de afinidad a multireceptor apropiado para la eficacia contra los signos negativos y positivos y síntomas. Además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia tendría preferiblemente una dosis baja permitiendo la dosificación de una vez al día, debido a la baja adherencia de los pacientes esquizofrénicos.

En los últimos años estudios clínicos con antagonistas selectivos de los receptores NK1 Y NK2 han aparecido en la literatura mostrando resultados para el tratamiento de la emesis, la depresión, la ansiedad, el dolor y la migraña (NK1) y el asma (NK2 y NK1). Los datos más interesantes se produjeron en el tratamiento de la emesis inducida por la quimioterapia, la náusea y la depresión con antagonistas del receptor NK1 y en el asma con antagonistas del receptor NK2. En contraste, no han aparecido datos clínicos sobre los antagonistas del receptor NK3 en la literatura hasta el año 2000. Osanetant (SR 142,801) de Sanofi-Synthelabo fue el primer antagonista no peptídico potente y selectivo identificado descrito para el receptor de taquiquinina NK3 para el tratamiento potencial de la esquizofrenia, que fue descrito en la literatura (Current Opinion in Investigational Drugs, 20012, (7), 950-956 y Psychiatric Disorders Study 4, Squizophrenia, Junio de 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts). El medicamento propuesto SR 142801 ha demostrado en un ensayo de fase II ser activo en los síntomas positivos de la esquizofrenia, tales como alteraciones del comportamiento, delirio, alucinaciones, emociones extremas, aumento de la actividad motora y habla incoherente, pero inactivo en el tratamiento de los síntomas negativos, que son la depresión, anhedonia, el aislamiento social o el déficit de atención y memoria.

Los antagonistas del receptor de neuroquinina-3 se han descrito como útiles en el dolor o la inflamación, así como en la esquizofrenia, Exp. Opin. Ther. Patents (2000), 10 (6), 939-960 y Current Opinion in investigational Drugs, 2001, 2 (7), 950-956 956 Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, junio de 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts).

Los objetos de la presente invención son nuevos compuestos de la fórmula I, su fabricación, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción así como el uso de compuestos de fórmula I en el control o prevención de enfermedades tales como depresión, dolor, trastornos bipolares, psicosis, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, ansiedad y trastorno de déficit de atención por hiperactividad (TDAH).

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la depresión, la psicosis, enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno de déficit de atención por hiperactividad (TDAH).

Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1-8 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior preferibles son grupos con 1-4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi inferior" denota un grupo alquilo de cadena recta o ramificada como se ha definido anteriormente que está conectado con un átomo de oxígeno.

5 El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" denota un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por halógeno, por ejemplo -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃ y similares. Alquilo inferior preferidos sustituidos por grupos halógeno son grupos que tienen de 1-5 átomos de carbono.

10 El término "halógeno" denota cloro, yodo, fluor y bromo.

El término "cicloalquilo" denota un anillo de carbono saturado que contiene de 3-7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

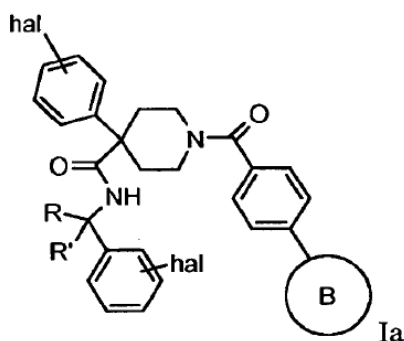
15 El término "arilo" denota un radical hidrocarburo cíclico aromático que consiste en uno o más anillos fusionados que contienen de 6-14 átomos de carbono en los que al menos un anillo es de naturaleza aromática, por ejemplo fenilo, naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo. Es preferible el grupo fenilo.

20 El término "heteroarilo" denota un radical hidrocarburo cíclico aromático que consiste en uno o más anillos fusionados que contienen de 5-14 átomos en el anillo, preferiblemente que contienen de 5-10 átomos en el anillo, en el que al menos un anillo es de naturaleza aromática, y que contiene al menos un heteroátomo, seleccionado de N, O o S, por ejemplo quinoxalinilo, dihidroisoquinolinilo, pirazin-2-ilo, pirazolilo, 2,4-dihidropirazol-3-ona, piridinilo, isoxazolilo, benzo[1,3]dioxol, [1,3,4]tiadiazol, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzotriazol-5-ilo, benzoimidazol-5-ilo, [1,2,4]-oxadiazolilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazolilo, [1,6]naftiridin-2-ilo, imidazo[4,5-b]piridina-6-ilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazol-1-ilo, o benzofuranilo. Un grupo heteroarilo preferible es piridina-2,3 o 4-ilo.

30 El término "heterocicloalquilo" denota un anillo alquilo, en el que uno o dos átomos de carbono están sustituidos por N, S o O, por ejemplo los siguientes grupos: morfolinilo, [1,4]diazepam-1-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidin-1-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidin-4-ilo, tiomorfolinilo o 1,1-dioxo-λ6-tiomorfolinilo.

35 El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los compuestos preferibles abarcados por la fórmula I son aquellos de fórmula Ia



40 en el que

hal es halógeno;

45 R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo, o ambos R y R' forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo;

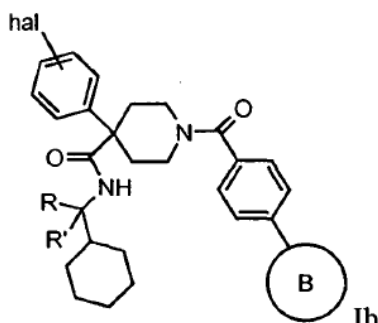
50 ® es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, ciano, amino, C(O)-alquilo inferior, C(O)NH₂, S(O)₂-alquilo inferior o =O, o es cicloalquilo;

o a una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

Los compuestos preferibles de fórmula la son los siguientes:

- 5 ((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 10 ((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 15 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico
 ((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico
 (2-metil-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico
 (2-ciclopropil-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico
 20 [1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico
 [(S)-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico
 [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico
 25 [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico
 [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico o
 [(SR)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico.
 30

Otros compuestos preferibles abarcados por la fórmula I son aquellos de fórmula Ib



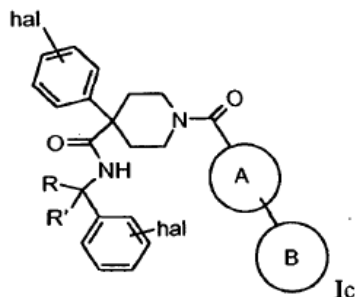
- 35 en el que
 hal es halógeno;
 40 R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo, o ambos R y R' forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo;
 45 [⊕] es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, ciano, amino, C(O)-alquilo inferior, C(O)NH₂, S(O)₂-alquilo inferior o =O, o es cicloalquilo;

o a una sal farmacéuticamente activa de los mismos, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 50 ((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico

((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoil]-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico o
 ((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico.

5 Los compuestos preferibles abarcados por la fórmula I son aquellos de fórmula Ic



en el que

10 hal es halógeno;

R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo, o ambos R y R' forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo;

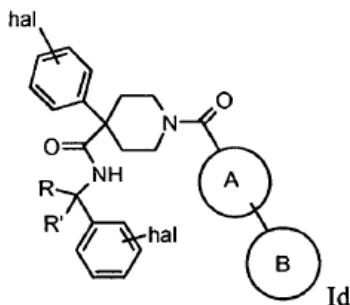
15 Ⓐ es heteroarilo cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior o -O

20 Ⓑ es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, ciano, amino, C(O)-alquilo inferior, C(O)NH₂, S(O)₂-alquilo inferior o =O, o es cicloalquilo;

o a una sal farmacéuticamente activa de los mismos, por ejemplo los siguientes compuestos:

25 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridina-3-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico.

Los compuestos preferibles abarcados por la fórmula I son aquellos de fórmula Id



en el que

30 hal es halógeno;

R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo, o ambos R y R' forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo;

40 Ⓐ es heterocicloalquilo cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior o =O

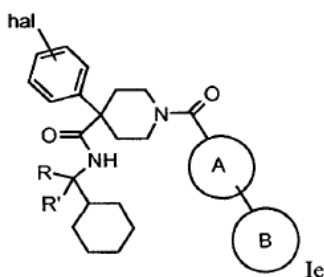
45 Ⓑ es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, ciano, amino, C(O)-alquilo inferior, C(O)NH₂, S(O)₂-alquilo inferior o =O, o es cicloalquilo;

o a una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

Los compuestos preferibles de fórmula Id son los siguientes:

- 5 [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico
 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 10 ((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-tiomorfolin-4-il-piperidina-1-carbonil)-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico o
 ((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico.

- 15 Los compuestos preferibles abarcados por la fórmula I son aquellos de fórmula Ie



- 20 en el que
 20 hal es halógeno;

- R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo, o ambos R y R' forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo;

- 25 Ⓐ es heterocicloalquilo cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior o =O

- 30 Ⓑ es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, ciano, amino, C(O)-alquilo inferior, C(O)NH₂, S(O)₂-alquilo inferior o =O, o es cicloalquilo;

o a una sal farmacéuticamente activa de los mismos. Un ejemplo de dicho compuesto es

- 35 ((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico.

Otros compuestos preferibles de fórmula I son aquellos, en los que R¹ es

- 40 -heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por halógeno, o es
 -(CH₂)_n-cicloalquilo y n es 0, 1 o 2,
 -alquilo inferior,
 -alqueno inferior o
 -alquilo inferior sustituido por halógeno;

- 45 y las otras definiciones son como las que se han descrito anteriormente.

Ejemplos de dichos compuestos son

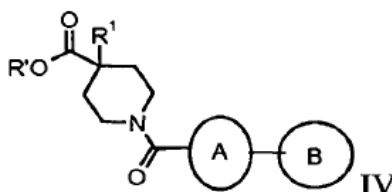
- 50 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclohexil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico
 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico
 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico
 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico
 55 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(2-metil-alil)-piperidina-4-carboxílico o

[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-fluoro-1'-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico.

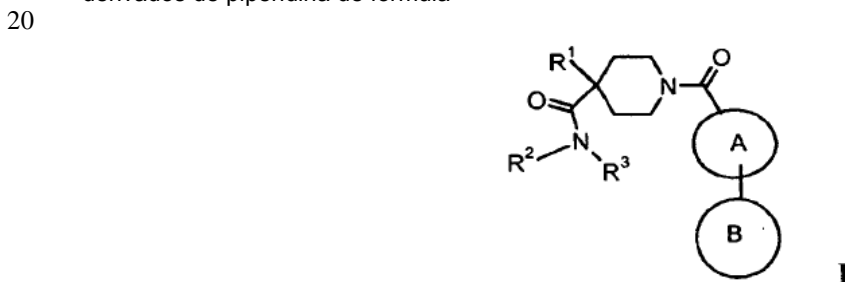
5 Otros compuestos preferibles de fórmula I son aquellos, en los que R² es -NR-arilo o NR-heteroarilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o ciano, o es NR-cicloalquilo, o es indan-1-ilo o indan-2-ilo, que están opcionalmente sustituidos por hidroxilo;

10 Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por métodos, conocidos en la materia, por ejemplo mediante la variante del proceso descrito más abajo, dicho proceso comprende

a) escindir el grupo éter de un compuesto de fórmula IV

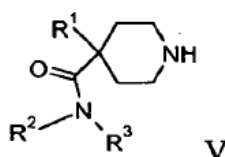


15 bajo condiciones acuosas básicas (LiOH, NaOH, KOH) para acceder a los correspondientes derivados ácidos, y después acoplar con aminas/hidrazinas y reactivos de acoplamiento (HATU, TBTU, EDCI) en presencia de una base (NEt₃, DIPEA) y con un cloruro de carbamoilo adecuado, cloruro ácido o ácido carboxílico para obtener derivados de piperidina de fórmula



25 en el que las definiciones son como se han descrito anteriormente y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables; o

b) – acoplar un compuesto de fórmula V



30 con los correspondientes cloruros de ácido / carbamoilo en presencia de una base o

- acoplar un compuesto de fórmula V con los derivados de ácido adecuados con reactivos de acoplamiento (HATU, TBTU, EDCI) en presencia de una base (NEt₃, DIPEA)

35 - activar un compuesto de fórmula V con CDI o fosgeno y posteriormente acoplar con el derivado de amina apropiado,

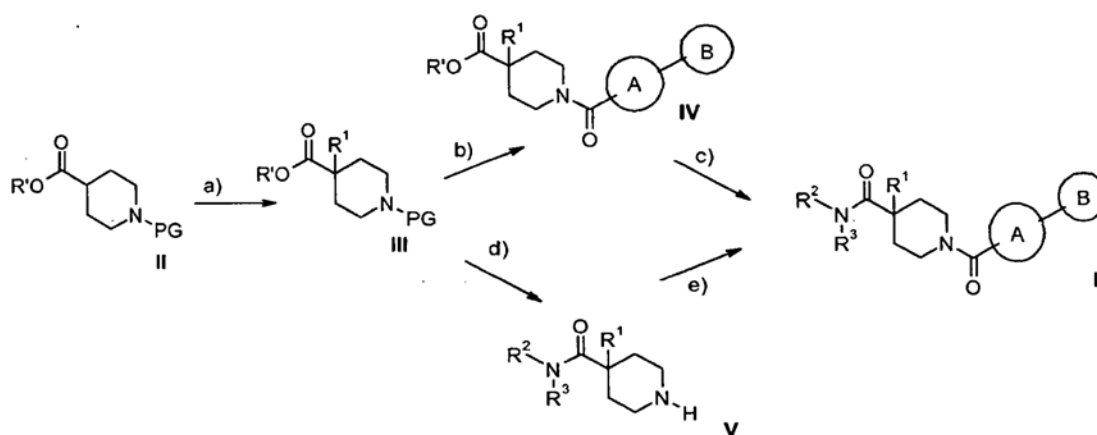
en el que las definiciones son como se han descrito anteriormente, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

40 Parte experimental general:

45 La preparación de compuestos de fórmula I y II de la presente invención se puede llevar a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en el siguiente esquema. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes son conocidos por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente

descripción de los procesos tienen el significado dado aquí anteriormente a menos que se indique lo contrario. En más detalle, los compuestos de fórmula I pueden fabricarse por los métodos dados a continuación, por los métodos dados en los ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidos por una persona experta en la técnica. Además, para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan las reacciones descritas véase por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2^a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York, NY. 1999). Encontramos conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o ausencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular en la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Las reacciones descritas pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Es conveniente llevar a cabo las reacciones descritas en un rango de temperatura entre -78 °C hasta temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, remarcando la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días será normalmente suficiente para producir los intermediarios descritos y los compuestos. La secuencia de reacción no se limita a la que se muestra en el esquema 1, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su correspondiente reactividad, la secuencia de los pasos de reacción puede alterarse libremente. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos análogos a los métodos dados a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la técnica.

Esquema I



a) Los derivados de piperidina II están disponibles comercialmente y pueden transferirse a derivados de piperidina III 4-sustituidos de varias maneras. La introducción de R¹=arilo o heteroarilo puede realizarse convenientemente mediante α-arilación catalizada por paladio mediante la conversión con los correspondientes enolatos con diciclohexilamida de litio y el posterior acoplamiento con haluros de arilo/heteroarilo en presencia de Pd₂(dba)₂ y Pd(tBu₃P)₂ y similares como p.ej. los descritos por Jorgensen et al. JACS 2002, 124, 12557-12565 o Shetty et al. THL 2006, 47, 8021-8024. La introducción de R¹= alquilo o (CH₂)_n-cicloalquilo puede realizarse por ejemplo mediante la desprotonación con una base apropiada (KOtBu, NaH, LDA y similares) y la posterior reacción con un haluro de alquilo/(CH₂)_n-cicloalquilo. Alternativamente, puede introducirse un sustituyente de alqueno mediante una distribución Claisen-Ireland (BMCL 2007, 17, 5720-5723) del correspondiente éster activado mediante la reacción con una base y TMS-Cl. El correspondiente producto puede utilizarse en posteriores reacciones como se ha resaltado en el esquema 1 o alternativamente hidrogenarse/derivarse en el correspondiente derivado de alquilo y utilizarse posteriormente como se ha descrito en el esquema 1.

b) el grupo protector (PG) en los derivados de piperidina III puede escindirse de acuerdo con los procedimientos estándar dependiendo de la naturaleza del grupo protector. El derivado de piperidina liberado puede convenientemente acoplarse con cloruros de ácido / cloruros de carbamoilo (disponible a nivel comercial o accesible a través de procedimientos descritos en la literatura) en presencia de una base para acceder a derivados de piperidina IV. Alternativamente, el acoplamiento puede realizarse con los derivados ácidos adecuados (disponible a nivel comercial o accesible a través de procedimientos descritos en la literatura) con reactivos de acoplamiento (HATU, TBTU, EDCI y similares) en presencia de una base (NEt₃, DIPEA y similares).

c) La funcionalidad éster en derivados de piperidina IV puede convenientemente escindirse bajo condiciones acuosas básicas (LiOH, NaOH, KOH y similares) para acceder a los correspondientes derivados ácidos. La porción ácida puede acoplarse convenientemente con aminas/hidrazinas con reactivos de acoplamiento (HATU,

TBTU, EDCI y similares) en presencia de una base (NEt₃, DIPEA y similares) para acceder a derivados de piperidina I. Estos compuestos pueden ser compuestos finales, no obstante, pueden servir como materiales de partida para la derivatización por ejemplo en la amida/hidrazida-NH con electrófilos bajo condiciones básicas.

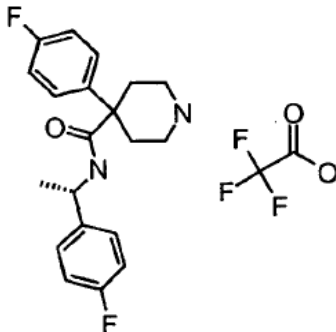
5 d) La funcionalidad éster en los derivados de piperidina III puede convenientemente escindirse bajo condiciones acuosas básicas (LiOH, NaOH, KOH y similares) para acceder a los correspondientes derivados ácidos. La porción ácida puede convenientemente acoplarse con aminas/hidrazinas con reactivos de acoplamiento (HATU, TBTU, EDCI y similares) en presencia de una base (NEt₃, DIPEA y similares) para acceder a los correspondientes derivados de piperidina en los que el grupo protector PG puede escindirse de acuerdo con los procedimientos estándar dependiendo de la naturaleza del grupo protector para acceder a derivados de piperidina V.

15 e) Los derivados de piperidina V pueden convenientemente acoplarse con los cloruros de ácido / cloruros de carbamoilo (disponible a nivel comercial o accesible a través de los procedimientos descritos en la literatura) en presencia de una base para acceder a derivados de piperidina I. Alternativamente, el acoplamiento puede realizarse con los derivados de ácido adecuados (disponibles comercialmente o accesibles a través de los procedimientos descritos en la literatura) con reactivos de acoplamiento (HATU, TBTU, EDCI y similares) en presencia de una base (NEt₃, DIPEA y similares) para acceder a derivados de piperidina I. Alternativamente, los derivados de piperidina V pueden activarse con CDI, fosgeno y similares y acoplarse posteriormente con el derivado de amina apropiado (disponible a nivel comercial o accesible a través de procedimientos descritos en la literatura) para acceder al derivado de piperidina I. Estos compuestos pueden ser compuestos finales, no obstante, pueden servir como materiales de partida para la derivatización por ejemplo en la amida/hidrazida-NH con electrófilos bajo condiciones básicas.

25 Procedimientos experimentales

Intermediario 1

30 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético



35 i) 4-(4-fluoro-fenil)-4-[(S)-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo (1,0 g, 3,092 mmol) (disponible a nivel comercial) se suspendió en diclorometano (10 mL). EDC (949 mg, 4,948 mmol), HOBT (758 mg, 4,948 mmol) y trietilamina (1,6 mL, 11,442 mmol) se añadieron a temperatura ambiente, seguido por la adición lenta de una solución de (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina (0,50 mL, 3,711 mmol) en diclorometano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución acuosa de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre una a 70 g columna de gel de sílice con n-heptano y acetato de etilo para proporcionar 735 mg de 4-(4-fluoro-fenil)-4-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. EM ISN (m/e): 433,7 [(M-H)-].

ii) [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

50 A una solución de 4-(4-fluoro-fenil)-4-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (735 mg, 1,653 mmol) en diclorometano (8 mL) a 0 °C se añadió lentamente ácido trifluoroacético (1,78 mL, 23,148 mmol) y la agitación continuó durante 12 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió tolueno al residuo y se evaporó bajo presión reducida que se repitió dos veces. El residuo

se secó bajo alto vacío para proporcionar 970 mg de [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético. EM ISP (m/e): 345,3 [(M+H)+].

5 En analogía al procedimiento descrito para la síntesis del intermediario 1, se sintetizaron amidas del ácido aril-piperidina-4-carboxílico a partir de sus correspondientes materiales de partida tal como se muestra en la tabla 1. La tabla 1 comprende los intermediarios 2-14. La escisión del grupo protector terc-butiloxi carbonilo puede también realizarse con otros ácidos como HCl proporcionando las correspondientes sales de clorhidrato.

Tabla 1

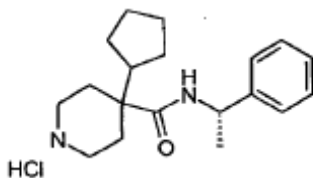
Nº Interm.	Estructura	PM calc. (comp. parental)	nombre	materiales de partida	PM enc. (MH+)
1		344,4	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina (todos comercialmente disponibles)	345,3
2		326,18	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	4-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina (todos comercialmente disponibles)	327,2
3		326,18	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	4-(4-fluorofenil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (S)-1-feniletilamina (todos comercialmente disponibles)	327,3
4		308,19	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	4-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (S)-1-feniletilamina (todos comercialmente disponibles)	309,3
5		322,2	((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	4-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (S)-1-fenilpropilamina (todos comercialmente disponibles)	323,4
6		342,15	[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	4-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (S)-1-(4-clorofenil)etilamina (todos comercialmente disponibles)	343,2
7		332,23	((S)-1-ciclohexiletil)-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (S)-1-ciclohexiletilamina (todos comercialmente disponibles)	333,4
8		314,24	((S)-1-ciclohexiletil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	4-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (S)-1-ciclohexiletilamina (todos comercialmente disponibles)	315,2

Nº Interm.	Estructura	PM calc. (comp. parental)	nombre	materiales de partida	PM enc. (MH+)
9		274,2	((S)-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	4-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (S)-1,2-dimetilpropilamina (todos comercialmente disponibles)	275,2
10		288,2 2	((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	4-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (S)-1,2,2-trimetilpropilamina (todos comercialmente disponibles)	289,2
11		309,1 8	(1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido rac-4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	4-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y 1-piridin-3-iletilamina (todos comercialmente disponibles)	310,3
12		320,1 9	(S)-indan-1-ilamida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	4-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (S)-indan-1-ilamina (todos comercialmente disponibles)	321,3
13		326,1 8	(4-fluorobencil)-metil-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	4-fenilpiperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (4-fluorobencil)-metilamina (todos comercialmente disponibles)	327,3
14		332,4 7	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclohexil-piperidina-4-carboxílico;	clorhidrato de 4-ciclohexil-1,4-piperidinadicarboxilato de terc-butilo y (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina (todos comercialmente disponibles)	333,3

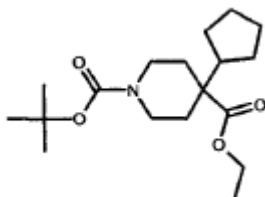
Intermediario 15

[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato

5



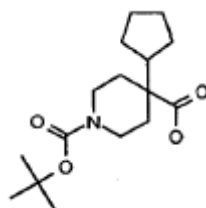
i) 4-Ciclopentil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo 4-etilo



10

Bajo una atmósfera inerte se cargó un frasco de cuatro cuellos de 500 mL (secado a la llama) con un agitador mecánico con 3,29 mL de diisopropilamina en 50 mL de THF. La solución se enfrió a -5 °C/-10 °C. A la solución incolora se añadió 14,57 mL de BuLi en hexano 1,6M por goteo durante 20 min. La solución amarilla clara se agitó durante 30 min a -5 °C y después se enfrió a -75 °C. Se añadió una solución de 5 g de 1-terc-butoxicarbonilpiperidina-4-carboxilato de etilo en 50 mL de THF a -75 °C por goteo durante 50 min. La solución amarilla se agitó a -75 °C durante 2 h. Una solución de 4,5 g de yoduro de ciclopentilo en 20 mL de THF se añadió por goteo durante 45 min. La reacción se agitó a -75 °C durante 1 h. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se enfrió a 0 °C, se paró con 150 mL de solución al 10% de ácido cítrico. La fase acuosa se separó y se extrajo una vez con 150 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con 100 mL de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto (aceite viscoso amarillo, 7,75 g) se purificó sobre cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente formado a partir de heptano y TBME para proporcionar tras la evaporación el producto que contiene las fracciones 5,54 g (88 %) del compuesto del título como un aceite viscoso incoloro. EM ISP (m/e): 326,3 [(M+H)+].

ii) 4-Ciclopentil-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo



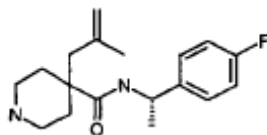
En un frasco de 250 mL de fondo redondeado con un agitador magnético, 5,4 g (16,7 mmol) de 4-ciclopentil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo 4-etilo se disolvió en 40 mL de EtOH. A la solución incolora se añadió 40 mL de NaOH 4N. La solución naranja se agitó bajo reflujo para un total de 6 días. El etanol se eliminó y la mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de agua helada y se extrajo dos veces con 100 mL de éter de dietilo. La capa acuosa se acidificó con 60 mL de HCl 4 N a pH=2. Se formó un precipitado blanco y tras la adición de 200 mL de acetato de etilo: THF 1:1, la suspensión blanca gelatinosa se filtró a través de un filtro de membrana. La capa acuosa a partir del filtrado se separó y se extrajo una vez con 100 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto (2,54 g, aceite viscoso amarillo) se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente formado a partir de heptano y acetato de etilo para proporcionar tras la evaporación del producto que contienen fracciones 1,89 g (38 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. EM ISP (m/e): 298,2 [(M+H)+].

iii [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato

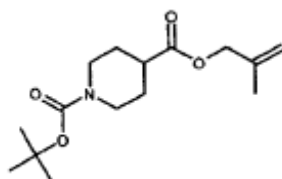
En analogía al procedimiento descrito para la síntesis del intermediario 1 el compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclopentil-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina a través de acoplamiento con HATU, en DMF/DIPEA seguido por la eliminación del grupo terc-butiloxycarbonilo con HCl en dioxano. EM ISP (m/e): 319,2 [(M+H)+].

Intermediario 16

[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(2-metil-alil)-piperidina-4-carboxílico

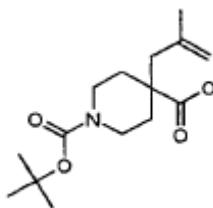


i) Piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo 4-(2-metil-alilo)



Bajo condiciones inertes un frasco de 500 mL de fondo redondeado con un agitador magnético se cargó con 6,87 g (30 mmol) de ácido 1-terc-butiloxycarbonil-piperidina-4-carboxílico, 110 mg (0,09 mmol) DMAP y 11,5 g (60 mmol) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato y 150 mL de DCM. A la solución amarilla clara se añadió 3,25 g (45 mmol) de 2-metil-2-propen-1-ol. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, se añadió isoluto-HM-N y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con heptano y acetato de etilo para proporcionar tras la evaporación del producto que contiene las fracciones 7,3 g (86 %) del compuesto del título como un sólido incoloro. EM ISP (m/e): 306,2 [(M+H)+].

ii) 4-(2-Metil-alil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo



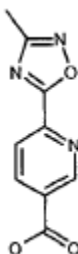
Un frasco de 500 mL de cuatro cuellos y fondo redondo secado a la llama con un agitador mecánico se cargó bajo condiciones inertes con 4 mL (28 mmol) de diisopropilamina y 65 mL de THF. A -5 °C 17,7 mL (28 mmol) de solución 1,6 N de butilitio /hexano se añadió por goteo durante un periodo de 20 min. La solución amarilla clara se agitó durante 30 min a -5 °/-10 °C y después se enfrió a -75 °C. Una solución de 7,3 g (26 mmol) de piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo 4-(2-metil-alilo) en 25 mL de THF se añadió por goteo durante 20 min y se agitó durante 45 min a -75 °C. La adición de una solución de 3,6 mL (28 mmol) de TMSCl en 10 mL de THF durante 15 min fue seguido de agitación durante 30 min a -75 °C y calentamiento durante 45 minutos a temperatura ambiente. La solución incolora se calentó durante 67 h a reflujo. La solución de reacción amarilla clara se enfrió a 5 °C, se añadió por goteo 50 mL de HCl ac. 2 N, se agitó durante 10 min y se añadieron 100 mL de agua y 100 mL de acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo una vez con 150 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con 200 mL de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con un gradiente formado a partir de heptano, acetato de etilo y ácido acético para proporcionar tras la evaporación del producto que contiene las fracciones 4,2 g (57 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. EM ISP (m/e): 282,5 [(M+H)+].

iiii [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(2-metil-alil)-piperidina-4-carboxílico

En analogía al procedimiento descrito para la síntesis del intermediario 1 el compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-metil-alil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-terc-butilo y (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina a través de acoplamiento con HATU, en DMF/DIPEA seguido por la eliminación del grupo oxycarbonilo de terc-butilo con TFA en DCM y la liberación de la amina libre con Na₂CO₃. ac.. EM ISP (m/e): 305,2 [(M+H)+].

Intermediario 17

ácido 6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-nicotínico



i) 6-Clorocarbonil-nicotinato de metilo

Una mezcla de piridina-2,5-dicarboxilato de 5-metilo (150 mg, 0,828 mmol) y cloruro de tionilo (1 mL) se calentó a 80 °C durante 5 h. El cloruro de tionilo se evaporó bajo presión reducida, el residuo se secó en alto vacío y se utilizó en bruto para la siguiente reacción.

ii) O-(5-Metoxicarbonil-piridina-2-carbonil) acetamida oxima

A una solución de 6-clorocarbonil-nicotinato de metilo en THF (5 mL) se añadió acetamida oxima (75 mg, 1,017 mmol) y trietilamina (0,211 mL, 1,526 mmol). Tras 12 h a temperatura ambiente se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y los disolventes se evaporaron. El residuo se secó en alto vacío y se utilizó en bruto para la siguiente reacción. EM ISP (m/e): 220,2 [(M+H)+].

iii) 6-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-nicotinato de metilo

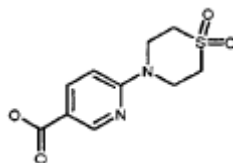
A una solución de O-(5-metoxicarbonil-piridina-2-carbonil) acetamida oxima (113 mg, 0,476 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 mL) se añadió una solución de fluoruro de tetrabutil amonio en tetrahidrofurano (1M, 0,274 mL, 0,953 mmol). Tras 12 h a temperatura ambiente se añadió salmuera. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y los disolventes se evaporaron y el residuo se sometió a cromatografía rápida con n-heptano y acetato de etilo sobre una columna de 20 g de gel de sílice para proporcionar 60 mg de 6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-nicotinato de metilo.

iv) ácido 6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-nicotínico

A una solución de 6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-nicotinato de metilo (54 mg, 0,246 mmol) en metanol (5 mL) se añadió una solución acuosa de KOH (3M, 0,49 mL, 1,48 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se neutralizó bajo enfriamiento con hielo con una solución de HCl 2M. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida, se coevaporaron tres veces con tolueno y se secaron bajo alto vacío. El ácido se utilizó en bruto para la siguiente reacción. EM ISN (m/e): 204,2 [(M-H)-].

Intermediario 18

ácido 6-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-nicotínico



i) 6-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-nicotinato de metilo

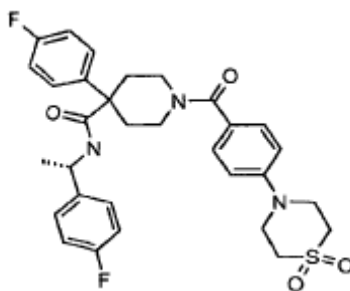
Una solución de 6-cloronicotinato de metilo (3,43 g, 20 mmol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (2,70 g, 20 mmol) y carbonato de sodio (2,54 g, 24 mmol) en NMP (40 mL) se calentó a 90 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido blanco formado se filtró para proporcionar 2,22 g de 6-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-nicotinato de metilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se evaporaron. El residuo se trituró con éter de dietilo y el sólido se filtró para proporcionar otros 1,18 g de 6-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-nicotinato de metilo.

ii) ácido 6-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-nicotínico

A una solución de 6-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-nicotinato de metilo (156 mg, 0,577 mmol) en metanol (10 mL) se añadió KOH acuoso (3M, 1,2 mL, 3,463 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 12 h. El metanol se evaporó, se añadió agua y la mezcla se acidificó a pH=6 con HCl₂N. El agua se evaporó y el residuo se secó en alto vacío para proporcionar ácido 6-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-nicotínico que se utilizó en bruto para la siguiente reacción.

Ejemplo 1

[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoil]-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico



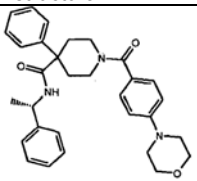
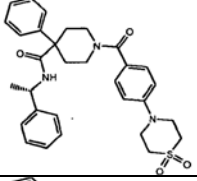
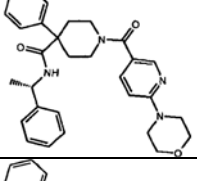
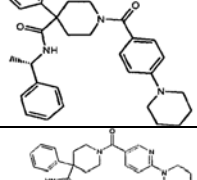
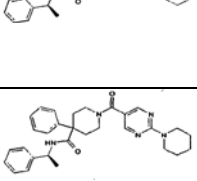
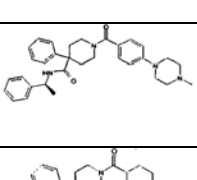
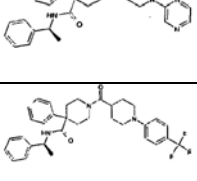
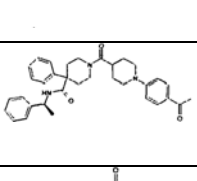
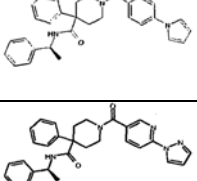
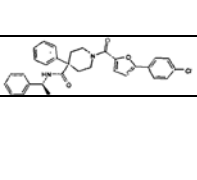

5 A una solución de ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-4-tiazinan-4-il)benzenocarboxílico (26 mg, 0,102 mmol), EDC (31 mg, 0,163 mmol), HOBT (25 mg, 0,163 mmol) y trietilamina (53 mL, 0,378 mmol) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente se añadió lentamente una solución de [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico; sal de TFA (47 mg, 0,102 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía rápida con diclorometano y metanol 1 sobre una columna de 10 g de gel de sílice para proporcionar 51 mg de [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoil]-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico. EM ISP (m/e): 582,3 (100) [(M+H)+].

15 En analogía al procedimiento descrito para la síntesis de [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoil]-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 1) se sintetizaron otros derivados de piperidina a partir de sus correspondientes materiales de partida tal como se ha mencionado en la tabla 2. La tabla 2 comprende del ejemplo 2 al ejemplo 113.

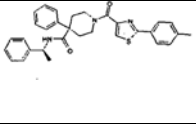
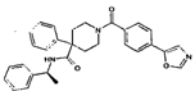
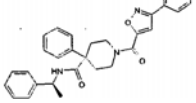
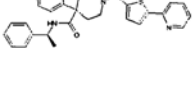
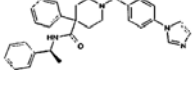
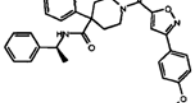
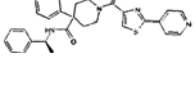
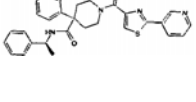
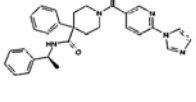
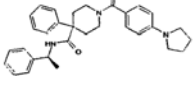
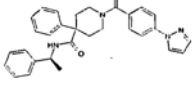
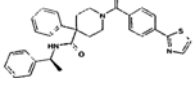
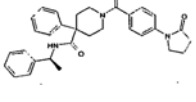
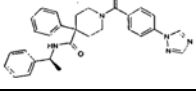
Tabla 2

Nº	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH +)
2		488,628	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-(bifenil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	489,3
3		529,12	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 1-[4-(4-Clorofenil)-ciclohexanocarbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y 4-(4-clorofenil)-ciclohexanocarboxílico ácido (disponible a nivel comercial)	529,2
4		557,518	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 1-(3',4'-dicloro-bifenil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 3',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	557,1
5		556,625	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	557,2
6		489,616	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-piridin-2-il-benzoil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-piridin-2-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	490,3
7		489,616	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-piridin-4-il-benzoil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-piridin-4-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	490,2

ES 2 505 190 T3

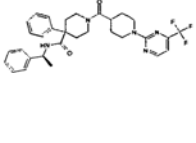
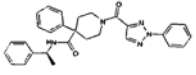
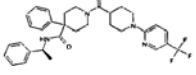
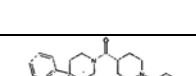

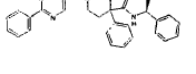
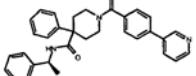
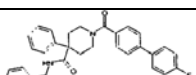
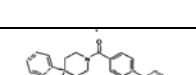
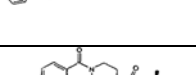

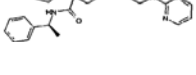
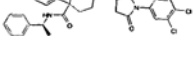
Nº	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH +)
8		497,635	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 1-(4-(4-Morfolin-4-il-benzoil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-morfolin-4-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	498,4
9		545,7	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	546,2
10		498,624	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 1-(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 6-morfolin-4-il-nicotínico (disponible a nivel comercial)	499,4
11		495,663	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-piperidin-1-il-benzoil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-piperidin-1-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	496,4
12		496,65	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (disponible a nivel comercial)	497,4
13		497,64	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-pirimidina-5-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 2-piperidin-1-il-pirimidina-5-carboxílico (disponible a nivel comercial)	498,4
14		510,68	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	511,4
15		497,64	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenil-1-(1-pirazin-2-il-piperidina-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 1-pirazin-2-il-piperidina-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	498,3
16		563,66	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenil-1-[1-(4-trifluorometilfenil)-piperidina-4-carbonil]-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 1-(4-trifluorometilfenil)-piperidina-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	564,4
17		537,7	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 1-[1-(4-acetilfenil)-piperidina-4-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 1-(4-acetil-fenil)-piperidina-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	538,4
18		477,61	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-pirrol-1-il-benzoil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-pirrol-1-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	478,3
19		479,58	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenil-1-(6-pirazol-1-il-piridina-3-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 6-pirazol-1-il-nicotínico (disponible a nivel comercial)	480,3
20		513,04	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 1-[5-(4-Clorofenil)-	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con	513,4

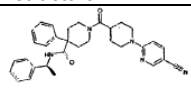
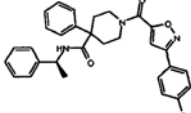
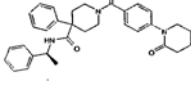
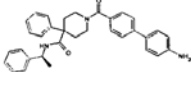
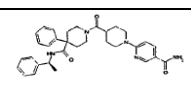
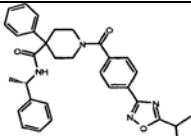
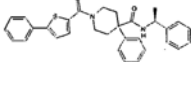
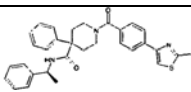
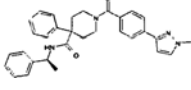
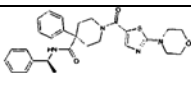
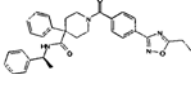
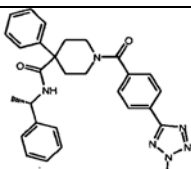
ES 2 505 190 T3

Nº	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH +)
			furan-2-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 5-(4-cloro-fenil)-furan-2-carboxílico (disponible a nivel comercial)	
21		509,67	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(2-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 2-p-tolil-tiazol-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	510,3
22		479,58	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(4-oxazol-5-il-benzoil)-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-oxazol-5-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	480,3
23		479,58	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(3-fenil-isoxazol-5-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 3-fenil-isoxazol-5-carboxílico (disponible a nivel comercial)	480,3
24		495,64	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(5-piridin-2-il-tiofen-2-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 5-piridin-2-il-tiofen-2-carboxílico (disponible a nivel comercial)	496,4
25		478,6	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-(4-limidazol-1-il-benzoil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-imidazol-1-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	479,3
26		509,61	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[3-(4-metoxi-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 3-(4-metoxi-fenil)-isoxazol-5-carboxílico (disponible a nivel comercial)	510,4
27		496,63	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	497,3
28		496,63	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 2-piridin-3-il-tiazol-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	497,3
29		479,58	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(6-limidazol-1-il-piridina-3-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 6-imidazol-1-il-nicotínico (disponible a nivel comercial)	480,2
30		481,64	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-pirrolidin-1-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	482,4
31		478,6	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-pirazol-1-il-benzoil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-imidazol-1-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	479,2
32		495,64	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-tiazol-2-il-benzoil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-tiazol-2-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	496,3
33		495,62	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	496,4
34		479,58	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benzoil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-[1,2,4]triazol-1-il-benzoico	480,3

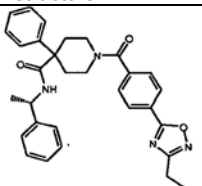
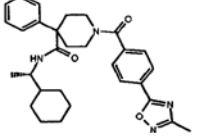
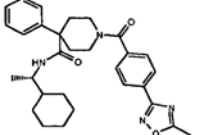
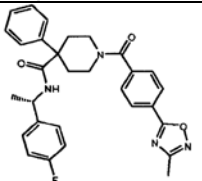
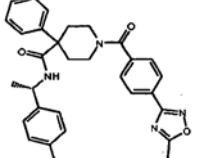
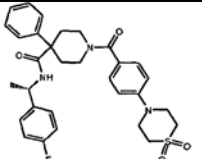
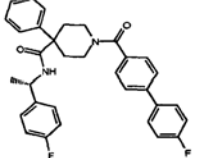
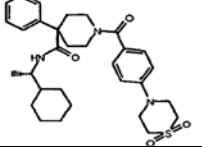
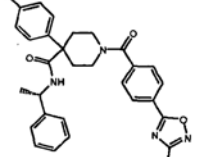
Nº	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH +)
				(disponible a nivel comercial)	
35		480,57	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-benzoil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico ((S)-1-feniletil)-amida del ácido	4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	481,3
36		577,67	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-carboxílico (disponible a nivel comercial)	578,2
37		540,11	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 1-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (disponible a nivel comercial)	540,2
38		489,62	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(5-fenil-piridina-2-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 5-fenil-piridina-2-carboxílico (disponible a nivel comercial)	490,4
39		480,57	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(6-[1,2,4]triazol-1-il-piridina-3-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 6-[1,2,4]triazol-1-il-nicotínico (disponible a nivel comercial)	481,3
40		480,57	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-tetrazol-1-il-benzoil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-tetrazol-1-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	481,3
41		494,59	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	495,4
42		479,58	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-[1,2,4]triazol-4-ilbenzoil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-[1,2,4]triazol-4-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	480,3
43		494,59	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	495,4
44		490,61	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-pirimidin-5-il-benzoil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-pirimidin-5-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	491,3
45		557,62	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	558,1
46		501,71	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(1-ciclohexilpiperidina-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 1-ciclohexil-piperidina-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	502,4
47		490,61	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-pirimidin-2-il-benzoil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-pirimidin-2-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	491,2

ES 2 505 190 T3

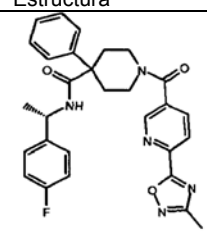
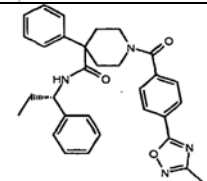
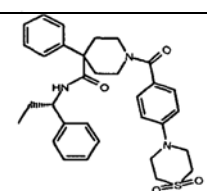
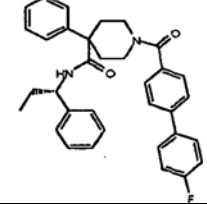
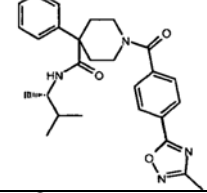
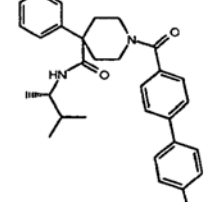
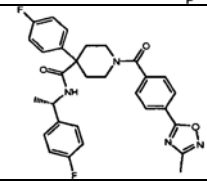
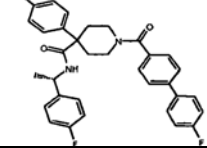
Nº	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH +)
48		565,64	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-[1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidina-4-carbonil]-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidina-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	566,3
49		479,58	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	480,3
50		564,65	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	565,3
51		516,73	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(1'-metil-[1,4]bipiperidinilo-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 1'-metil-[1,4]bipiperidinil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	517,4
52		490,61	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (disponible a nivel comercial)	491,2
53		489,62	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-piridin-3-il-benzoil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-piridin-3-il-benzoico (disponible a nivel comercial)	490,3
54		506,62	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	4-fenil-piperidina-4-fenil-etil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	507,3
55		513,64	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(4'-ciano-bifenil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4'-ciano-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	514,3
56		489,62	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(4'-ciano-bifenil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 6-fenil-nicotínico (disponible a nivel comercial)	490,3
57		497,64	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	498,4
58		564,51	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxílico (disponible a nivel comercial)	564,3
59		530,67	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(4'-acetil-bifenil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4'-acetil-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	531,2
60		530,67	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(3'-acetil-bifenil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 3'-acetil-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	531,2

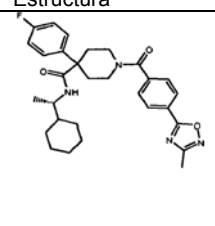
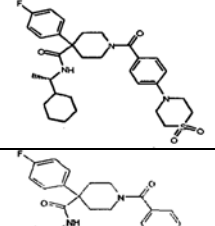
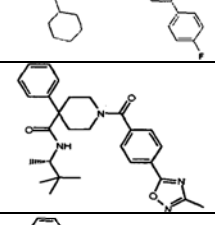
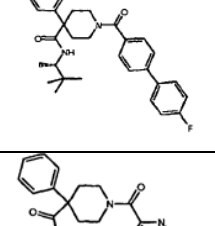
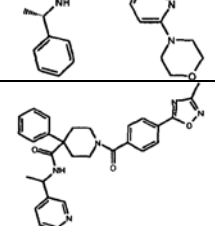
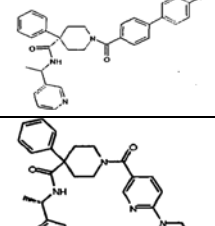
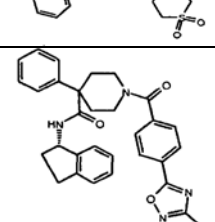


Nº	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH +)
61		521,66	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	522,4
62		497,57	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[3-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-5-carboxílico (disponible a nivel comercial)	498,3
63		509,65	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	510,5
64		503,65	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(4'-amino-bifenil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4'-amino-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	504,3
65		539,68	amida del ácido 4-[4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	540,4
66		522,646	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(5-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	523,4
67		494,66	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(5-fenil-tiofen-2-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 5-fenil-tiofen-2-carboxílico (disponible a nivel comercial)	495,4
68		509,67	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(2-metil-tiazol-4-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	510,4
69		492,62	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	493,3
70		504,65	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(2-morfolin-4-il-tiazol-5-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 2-morfolin-4-il-tiazol-5-carboxílico (disponible a nivel comercial)	505,2
71		508,62	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	509,3
72		494,59	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidin-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenilpiperidin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	495,4

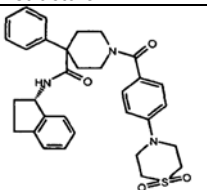
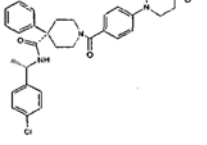
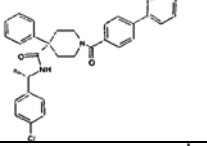
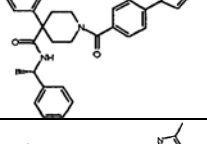
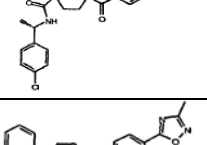
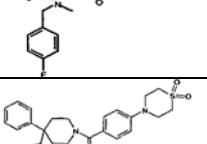
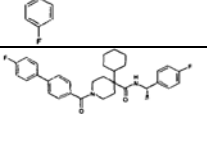
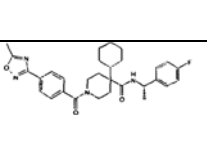
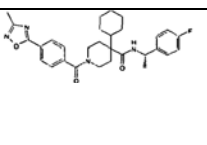
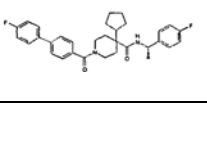

ES 2 505 190 T3

Nº	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH +)
73		508,619	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 1-[4-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoi]l)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	509,4
74		500,639	((S)-1-ciclohexiletíl)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoi]l)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 8) y ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	501,4
75		500,639	((S)-1-ciclohexiletíl)-amida del ácido 1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoi]l)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 8) y ácido 4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	501,4
76		512,582	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoi]l)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 2) y ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	513,4
77		512,582	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoi]l)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 2) y ácido 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	513,4
78		563,691	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoi]l)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 2) y ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-4-tiazina-4-il)benzenocarboxílico (disponible a nivel comercial)	564,3
79		524,608	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 1-(4'-Fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 2) y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	525,4
80		551,748	((S)-1-ciclohexiletíl)-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoi]l)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 8) y ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-4-tiazinan-4-il)benzenocarboxílico (disponible a nivel comercial)	552,4
81		512,582	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoi]l)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 3) y ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoico	513,5

ES 2 505 190 T3

Nº	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH +)
82		513,57	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridina-3-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 2) y ácido 6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-nicotínico (intermediario 17)	514,4
83		508,619	((S)-1-fenilpropil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-fenilpropil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 5) y ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	509,3
84		559,727	((S)-1-fenilpropil)-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-fenilpropil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 5) y ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-4-tiazinan-4-il)benzenocarboxílico (disponible a nivel comercial)	560,3
85		520,645	((S)-1-fenilpropil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-fenilpropil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 5) y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	521,4
86		460,575	((S)-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 9) y ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	461,3
87		472,601	((S)-1,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	((S)-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 9) y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	473,3
88		530,572	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 1) y ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	531,3
89		542,598	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 1) y ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	543,4

Nº	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH +)
90		518,629	((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 7) y ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	519,3
91		569,738	((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 7) y ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-4-tiazinan-4-il) benzenocarboxílico (disponible a nivel comercial)	570,5
92		530,655	((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-(4'-Fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 7) y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	531,3
93		474,602	((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1,2,2-trimetilpropil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 10) y ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	475,4
94		486,627	((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1,2,2-trimetilpropil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 10) y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	487,4
95		499,612	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(6-morfolin-4-il-piridazina-3-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 6-morfolin-4-il-piridazina-3-carboxílico (disponible a nivel comercial)	500,3
96		495,58	(1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	(1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido rac-4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 11) y ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	496,5
97		507,606	(1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	(1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido rac-4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 11) y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	508,3
98		546,689	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[6-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-piridina-3-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 6-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-nicotínico (intermediario 18)	547,3
99		506,603	(S)-indan-1-ilamida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	(S)-indan-1-ilamida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 12) y ácido 4-(3-metil-[2,4]oxadiazol-5il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	507,3

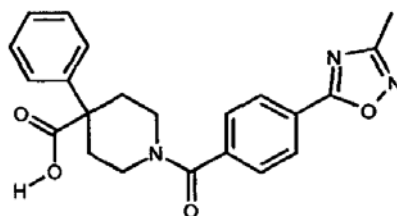
Nº	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH +)
100		557,711	(S)-indan-1-ilamida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoi]-4-fenil-piperidine-4-carboxílico	(S)-indan-1-ilamida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 12) y ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-4-tiazinan-4-il)benzenocarboxílico (disponible a nivel comercial)	558,3
101		580,146	[(S)-1-(4-clorofenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoi]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 6) y 4-(1,1-dioxo-1λ6-4-tiazinan-4-il)benzenocarboxílico ácido (disponible a nivel comercial)	580,2
102		541,063	[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 6) y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	541,3
103		492,62	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoi]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y ácido 4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	493,3
104		529,037	[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(3-metil-1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoi]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 6) y ácido 4-(3-metil-1,2,4]oxadiazol-5il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	529,2
105		512,582	(4-fluorobencil)-metil-amida del ácido 1-[4-(3-metil-1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoi]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	(4-fluorobencil)-metil-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 13) y ácido 4-(3-metil-1,2,4]oxadiazol-5il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	513,3
106		563,691	(4-fluoro-bencil)-metil-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoi]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	(4-fluorobencil)-metilamida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 13) y ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-4-tiazinan-4-il)benzenocarboxílico (disponible a nivel comercial)	564,4
107		530,655	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclohexil-piperidina-4-carboxílico 4-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido; clorhidrato (intermediario 14) y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	531,2
108		518,629	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclohexil-1-[4-(5-metil-1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoi]-piperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclohexilpiperidina-4-carboxílico; clorhidrato (intermediario 14) y ácido 4-(5-metil-1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	519,3
109		518,629	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclohexil-1-[4-(3-metil-1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoi]-piperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclohexilpiperidina-4-carboxílico; clorhidrato (intermediario 14) y ácido 4-(3-metil-1,2,4]oxadiazol-5il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	519,3
110		516,629	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato (intermediario 15) y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	517,3

Nº	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH +)
111		504,603	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato (intermediario 15) y ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	505,3
112		504,603	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-piperidina-4-carboxílico; clorhidrato (intermediario 15) y ácido 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (disponible a nivel comercial)	505,3
113		502,602	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(2-metilalil)-piperidina-4-carboxílico	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 4-(2-metil-alil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 16) y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial)	503,2

Intermediario 19

Ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

5



i) 4-Fenil-piperidina-4-carboxilato de metilo

10 A una solución de 4-tolueno sulfonato de ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico (3,0 g, 0,008 mol) en metanol se añadió ácido sulfúrico (1,28 mL, 0,023 mol) y se calentó a reflujo durante 12 h. El exceso de metanol se evaporó y el residuo se vertió en una mezcla fría de hielo y NaOH acuoso al 32% (si fuera necesario ajustar el pH a > 10). La fase acuosa se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo se evaporó varias veces con tolueno y se utilizó bruto en la siguiente reacción.

15

ii) 1-[4-3-Metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxilato de metilo

20 A una mezcla de ácido 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (408 mg, 2,0 mmol) (disponible a nivel comercial), EDC (614 mg, 3,2 mmol), HOBt (490 mg, 3,2 mmol) y trietilamina (1031 mL, 7,4 mmol) en DCM (6 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente una solución de 4-fenil-piperidina-4-carboxilato de metilo (439 mg, 2,0 mmol) en DCM (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía rápida con n-heptano y acetato de etilo mediante una columna de gel de sílice de 70 g para proporcionar 690 mg de 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxilato de metilo. EM ISP (m/e): 406,3 [(M+H)⁺].

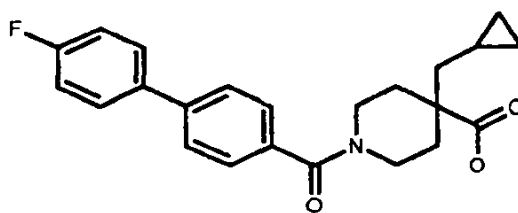
25

iii) Ácido 1-[4-3-Metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

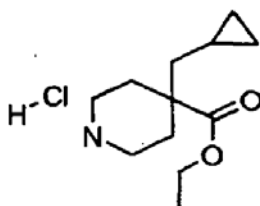
30 A una solución de 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxilato de metilo (156 mg, 0,385 mmol) en metanol (2 mL) se le añadió una solución acuosa de KOH (3 M, 770 mL, 2,31 mmol) y se agitó a 65 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se ajustó a pH =7 con HCl acuoso 1 N. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se coevaporó con tolueno para proporcionar 316 mg (pureza ~48%) de ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico que se utilizó directamente durante el siguiente paso. EM ISP (m/e): 392,2 [(M+H)⁺].

35 Intermediario 20

Ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico



i) 4-Ciclopropilmetil-piperidina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato

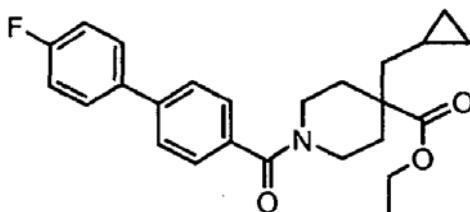


5

Una mezcla de 0,5 g (1,6 mmol) 1-terc-butilo 4-etilo 4-(ciclopropilmetil)piperidina-1,4-dicarboxilato (disponible a nivel comercial) en 20 mL de dioxano se trató con 4 mL de HCl 4 N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y se utilizó sin posterior purificación en el paso consecutivo.

10

ii) 4-Ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo



15

Una mezcla de 0,31 g (1,4 mmol) de ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico, 0,426 g (1,71 mmol) de 4-ciclopropilmetilpiperidina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato, 0,552 g (1,71 mmol) de TBTU y 1,23 mL de DIPEA en 25 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras su evaporación hasta la sequedad el residuo se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente formado de acetato de etilo y heptano para proporcionar tras la evaporación del producto que contiene fracciones, 0,51 g (87%) del compuesto del título como un aceite amarillento viscoso. EM ISP (m/e): 410,3 [(M+H)⁺].

20

iii) Ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico

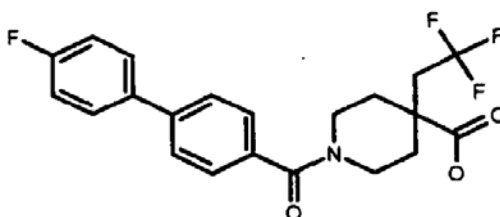
25

Una mezcla de 0,51 g (1,24 mmol) de 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo y 1,87 mL de NaOH 4N ac. en 5 mL de etanol se agitó a 75 °C durante un periodo prolongado de tiempo. Tras la concentración de la mezcla se añadió agua helada y el pH se ajustó a pH=2 con HCl ac. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se evaporaron hasta la sequedad y se purificaron mediante una columna de cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente formado por acetato de etilo, heptano y ácido fórmico para proporcionar tras la evaporación del producto que contiene fracciones, 0,146 g (31 %) del compuesto del título como una espuma blanca. EM ISP (m/e): 382,3 [(M+H)⁺].

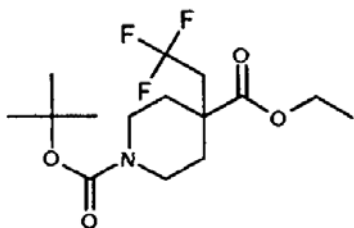
30

35 Intermediario 21

Ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidina-4-carboxílico

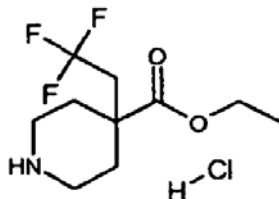


i) 4-(2,2,2-Trifluoro-etil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo 4-etilo



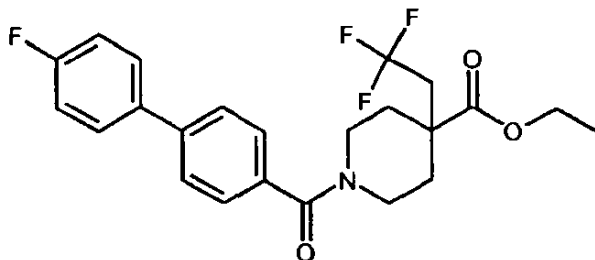
5
 10 Bajo una atmósfera de argón un recipiente de cuatro cuellos de 750 mL secado al vacío (con un agitador mecánico) se cargó con 6,6 mL de diisopropilamina y 100 mL de THF. La solución se enfrió hasta -5 °C / -10 °C. Se añadieron 29,1 mL de 1,6 M n-butil-litio en hexano a lo largo de un periodo de 20 min. La solución amarilla clara se agitó durante 30 min. a -5 ° / -10 °C y luego se enfrió hasta -75 °C. Una solución de 10 g (38,8 mmol) de 1-terc-butoxicarbonilpiperidina de etilo en 75 mL de THF se añadió a lo largo de un periodo de 50 min. La solución amarilla se agitó a -75 °C durante 2 h. Una solución de 9,8 g (46,7 mmol) de yoduro de 2,2,2-trifluoroetilo en 25 mL de THF se añadió gota a gota a lo largo de un periodo de 45 min. La reacción se agitó durante 1 h a -75 °C y se dejó atemperar durante toda la noche hasta temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se detuvo con 250 mL de una solución de ácido cítrico ac. al 10%. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con 200 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con 200 mL de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El aceite bruto se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice con un gradiente formado por heptano y TBME para proporcionar tras la evaporación del producto que contiene fracciones 5,2 g (39 %) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. EM ISP (m/e): 357,1 [(M+H)⁺].

20 ii) 4-(2,2,2-Trifluoro-etil)-piperidina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato



25 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-piperidina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato (intermediario 20, paso i) el compuesto del título se preparó a partir de 4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo 4-etilo a través de la escisión del grupo Boc con HCl en dioxano. EM ISP (m/e): 357,1 [(M+H)⁺].

30 iii) 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidina-4-carboxilato de etilo



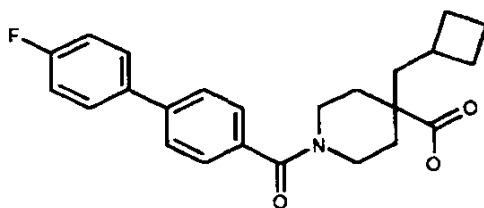
35 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (intermediario 20, paso ii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial). EM ISP (m/e): 438,2 [(M+H)⁺].

40 iv) Ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidina-4-carboxílico

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20, paso iii) el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidina-4-carboxilato de etilo. EM ISP (m/e): 410,2 [(M+H)⁺].

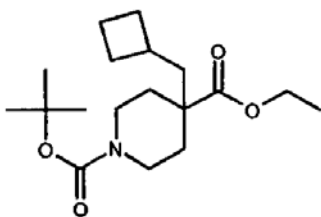
Intermediario 22

Ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico



5

i) 4-Ciclobutilmetil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo 4-etilo

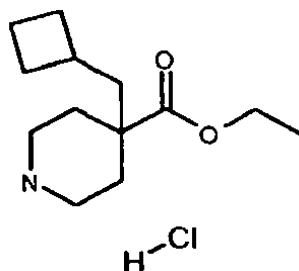


10

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo 4-etilo (intermediario 21, paso i) el compuesto del título se preparó a partir de 1-terc-butoxicarbonilpiperidina y bromuro de ciclobutilmetilo. EM (m/e): 326,3 (M+H⁺)

15

ii) 4-Ciclobutilmetil-piperidina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato

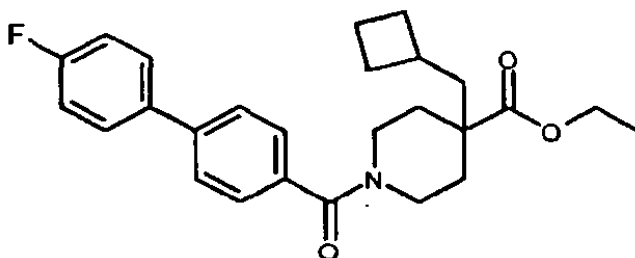


20

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-piperidina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato (intermediario 20, paso i) el compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclobutilmetil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo 4-etilo mediante la escisión del grupo Boc con HCl en dioxano. EM ISP (m/e): 226,3 [(M+H)⁺].

25

iii) 4-Ciclobutilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo



30

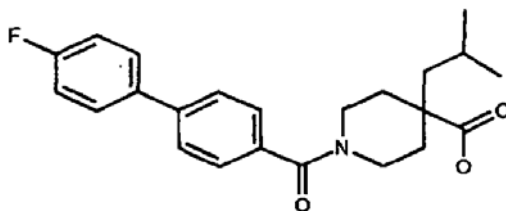
En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (intermediario 20, paso ii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclobutilmetil-piperidina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial). EM ISP (m/e): 424,2 [(M+H)⁺].

iv) Ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20, paso iii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclobutilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo. EM ISP (m/e): 396,2 [(M+H)⁺].

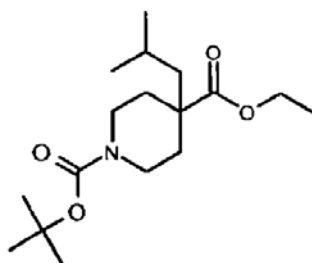
5 Intermediario 23

Ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-isobutil-piperidina-4-carboxílico



10

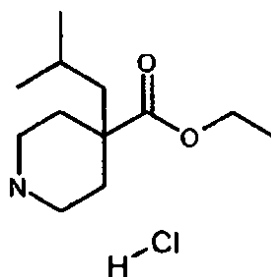
i) 4-Isobutil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo 4-etilo



15 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo 4-etilo (intermediario 21, paso i) el compuesto del título se preparó a partir de 1-terc-butoxicarbonilpiperidina y 1-yodo-2-metilpropano. EM ISP (m/e): 326,2 [(M+NH₄)⁺].

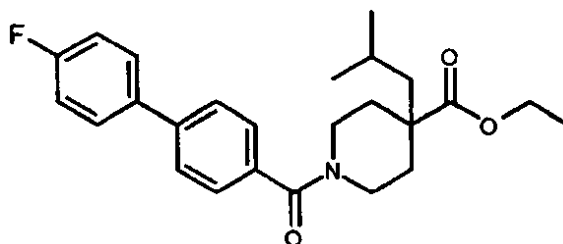
20

ii) 4-Isobutil-piperidina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato



25 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-piperidina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato (intermediario 20, paso i) el compuesto del título se preparó a partir de 4-isobutilmetil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo 4-etilo mediante la escisión del grupo Boc con HCl en dioxano. EM ISP (m/e): 214,3 [(M+H)⁺].

iii) 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-isobutil-piperidina-4-carboxilato de etilo



30

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (intermediario 20, paso ii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-

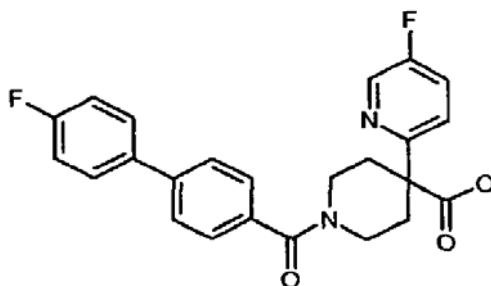
isobutilmetil-piperidina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial). EM ISP (m/e): 412,3 [(M+H)⁺].

iv) Ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-isobutil-piperidina-4-carboxílico

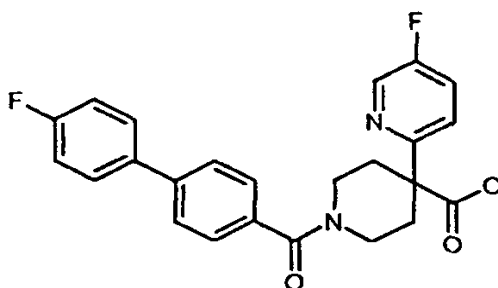
En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20, paso iii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-isobutilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo. EM ISP (m/e): 384,2 [(M+H)⁺].

Intermediario 24

5-fluoro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico ácido

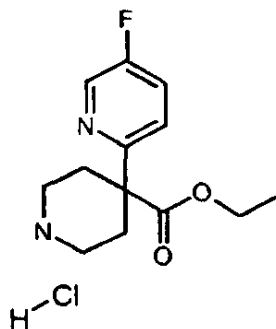


i) 5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-1',4'-dicarboxilato de 1'-terc-butilo 4'-etilo



Bajo una atmósfera inerte, un recipiente de fondo redondeado de tres cuellos de 250 mL (secado en la llama) con una barra de agitación magnética se cargó con 4 g (22,7 mmol) de 2-bromo-5-fluoropiridina, 11,7 g (45 mmol) de 1-terc-butiloxycarbonilpiperidina-4-carboxilato de etilo, 416 mg (0,04 mmol) de tris(dibencilidena)paladio (0), 0,91 mL de tri-terc-butilfosfina (1 M en tolueno) y 60 ml de tolueno. A la solución roja oscura, se añadieron gota a gota 50 mL de litio-bis-(trimetilsilil)-amida (1M en hexano) durante 1 h de 18 a 23°C. La solución de reacción marrón oscura se agitó durante 87 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con una solución saturada acuosa de NH₄Cl. La capa acuosa se separó y se extrajo una vez con 200 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con 150 mL de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se eliminaron mediante filtración y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en sílice eluyendo con un gradiente formado por heptano y TBME para proporcionar tras la evaporación de las fracciones de producto 4 g (50 %) del compuesto del título como un aceite viscoso amarillo. EM ISP (m/e): 253,3 (M-Boc)/ 353,2 [(M+H)⁺].

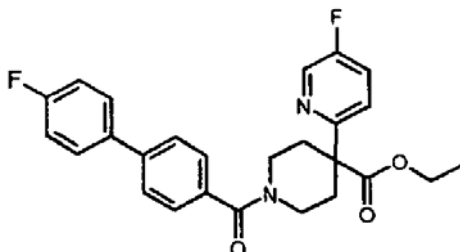
ii) 5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo, clorhidrato



En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-piperidina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato (intermediario 20, paso i) el compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-1',4'-dicarboxilato de 1'-terc-butilo 4'-etilo mediante la escisión del grupo Boc con HCl en dioxano. EM ISP (m/e): 253,1 [(M+H)⁺].

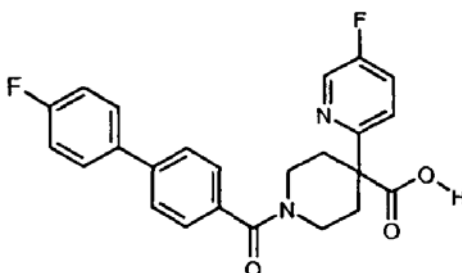
5

iii) 5-fluoro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo



10 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (intermediario 20, paso ii) el compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo, clorhidrato y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial). EM ISP (m/e): 451,2 [(M+H)⁺].

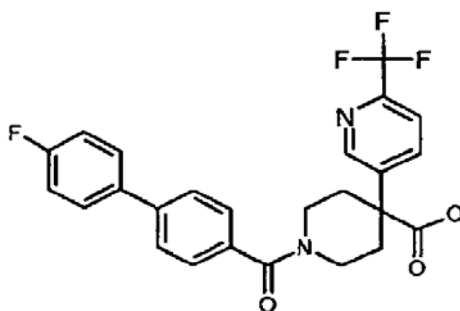
15 iv) Ácido 5-fluoro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico



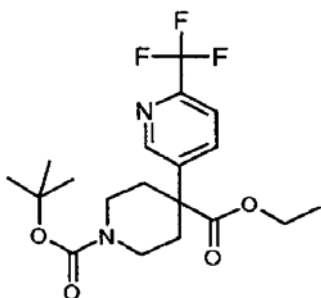
20 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20, paso iii) el compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-1'-(4'-fluorobifenil-4-carbonil)-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo mediante la escisión del éster con LiOH·H₂O. EM ISP (m/e): 423,3 [(M+H)⁺].

25 Intermediario 25

Ácido 1'-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-6-trifluorometil-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[3,4']bipiridinil-4'-carboxílico

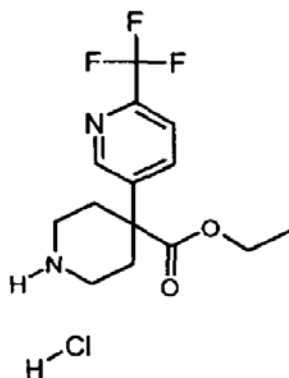


30 i) 6-Trifluorometil-2',3',5',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-1',4'-dicarboxilato de 1'-terc-butilo 4'-etilo



En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydro-[2,4']bipiridinil-1',4'-dicarboxilato de 1'-terc-butilo 4'-etilo (intermediario 24, paso i) el compuesto del título se preparó a partir de 1-terc-butiloxycarbonilpiperidina-4-carboxilato de etilo y 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina. EM ISP (m/e): 403,2 [(M+H)⁺].

ii) 6-Trifluorometil-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-[3,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo, clorhidrato

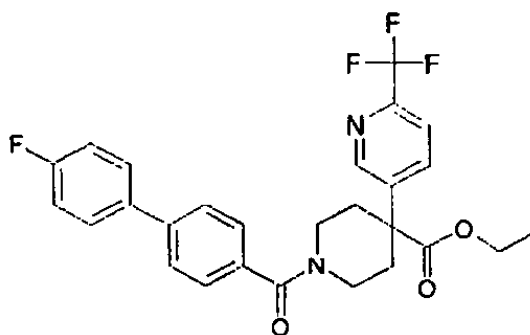


10

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-piperidina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato (intermediario 20, paso i) el compuesto del título se preparó a partir de 6-trifluorometil-2',3',5',6'-tetrahydro-[3,4']bipiridinil-1',4'-dicarboxilato de 1'-terc-butilo 4'-etilo mediante la escisión del grupo Boc con HCl en dioxano. EM ISP (m/e): 303,3 [(M+H)⁺].

15

iii) 1'-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-6-trifluorometil-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-[3,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo



20

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (intermediario 20, paso ii) el compuesto del título se preparó a partir de 6-trifluorometil-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-[3,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo, clorhidrato y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial). EM ISP (m/e): 501,1 [(M+H)⁺].

25

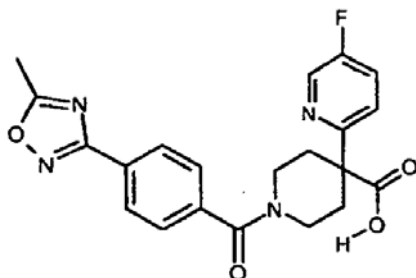
iv) Ácido 1'-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-6-trifluorometil-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-[3,4']bipiridinil-4'-carboxílico

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20, paso iii) el compuesto del título se preparó a partir de 1'-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-6-trifluorometil-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-[3,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo mediante la escisión del éster con LiOH·H₂O. EM ISP (m/e): 473,1 [(M+H)⁺].

30

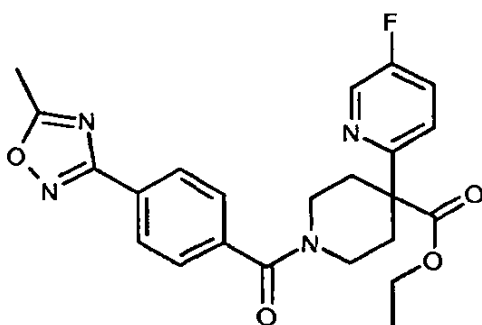
Intermediario 26

Ácido 5-fluoro-1'-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico



5

i) 5-fluoro-1'-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo



10

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (intermediario 20, paso ii) el compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo, clorhidrato y ácido 4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoico (disponible a nivel comercial). EM ISP (m/e): 439,3 [(M+H)⁺].

15

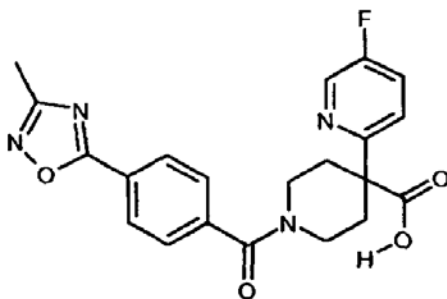
ii) Ácido 5-fluoro-1'-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20, paso iii) el compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-1'-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo mediante la escisión del éster con LiOH·H₂O. EM ISP (m/e): 411,2 [(M+H)⁺].

20

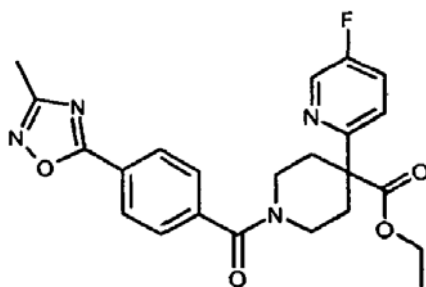
Intermediario 27

25 Ácido 5-fluoro-1'-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico



30

i) 5-fluoro-1'-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo



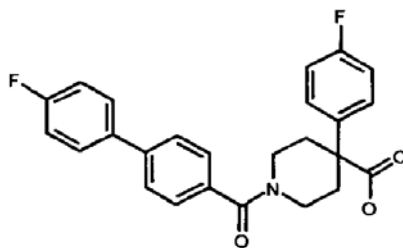
5 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (intermediario 20, paso ii) el compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo, clorhidrato y ácido 4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoico (disponible a nivel comercial). EM ISP (m/e): 439,2 [(M+H)⁺].

ii) Ácido 5-fluoro-1'-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico

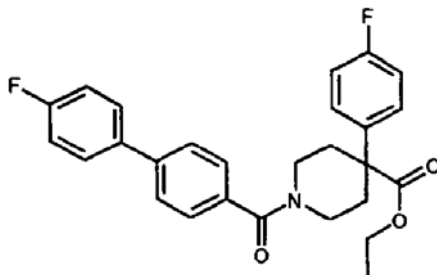
10 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20, paso iii) el compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-1'-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxilato de etilo mediante la escisión del éster con LiOH·H₂O. EM ISP (m/e): 411,2 [(M+H)⁺].

15 Intermediario 28

Ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico



20 i) 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxilato de etilo



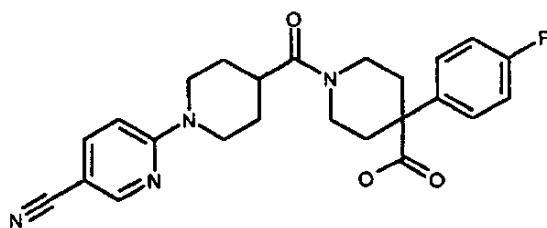
25 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (intermediario 20, paso ii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (WO 2000071517) y ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial). EM ISP (m/e): 450,2 [(M+H)⁺].

30 ii) Ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico

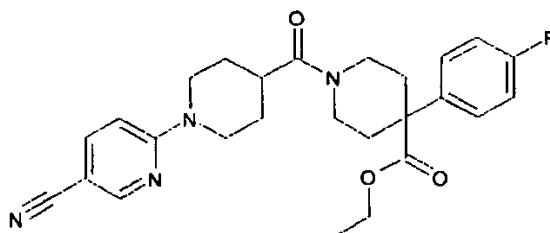
35 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20, paso iii) el compuesto del título se preparó a partir de 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxilato de etilo mediante la escisión del éster con LiOH·H₂O. EM ISP (m/e): 422,1 [(M+H)⁺].

Intermediario 29

40 Ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico



5 i) 1-(5'-Ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxilato de etilo



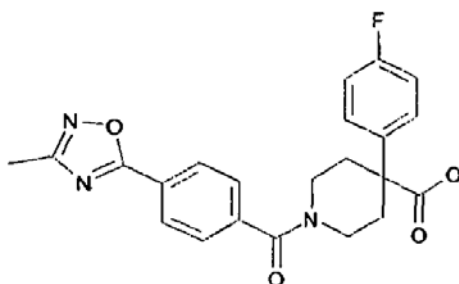
10 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (intermediario 20, paso ii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (WO 2000071517) y ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (disponible a nivel comercial). EM ISP (m/e): 465,2 [(M+H)⁺].

15 ii) ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico

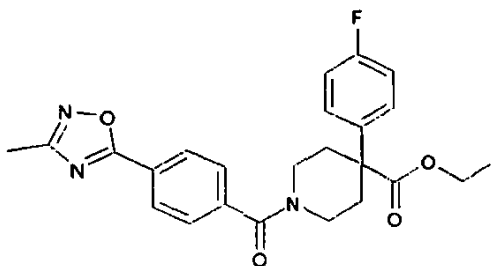
20 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20, paso iii) el compuesto del título se preparó a partir de 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxilato de etilo mediante la escisión del éster con LiOH·H₂O. EM ISP (m/e): 435,5 [(M+H)⁺].

25 Intermediario 30

Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico



25 i) 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxilato de etilo



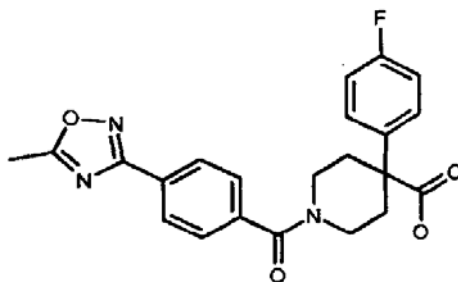
30 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (intermediario 20, paso ii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (WO 2000071517) y ácido 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (disponible a nivel comercial). EM ISP (m/e): 438,2 [(M+H)⁺].

ii) Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico

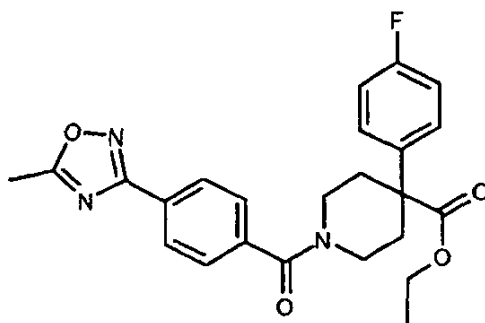
5 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20, paso iii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxilato de etilo mediante la escisión del éster con Li-OH·H₂O. EM ISP (m/e): 410,2 [(M+H)⁺].

Intermediario 31

10 Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico



15 i) 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxilato de etilo



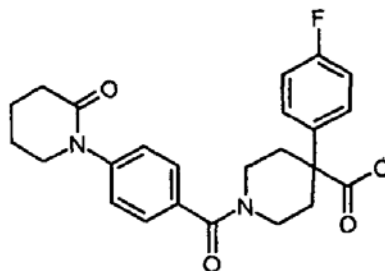
20 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (intermediario 20, paso ii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (WO 2000071517) y ácido 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (disponible a nivel comercial). EM ISP (m/e): 438,2 [(M+H)⁺].

ii) Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-1,2,4)oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico

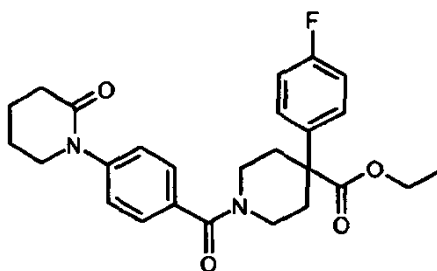
25 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20, paso iii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxilato de etilo mediante la escisión del éster con LiOH·H₂O. EM ISN (m/e): 408,4 (M-H).

30 Intermediario 32

Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico



35 i) 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxilato de etilo



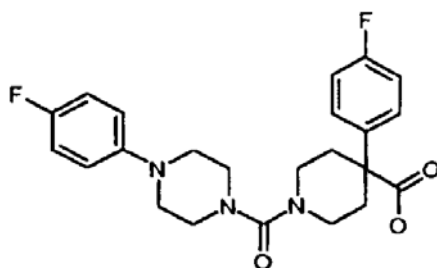
En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (intermediario 20, paso ii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (WO 2000071517) y ácido 4-(2-oxo-piperidin-1-il)benzoico (disponible a nivel comercial). EM ISP (m/e): 453,2 [(M+H)⁺].

ii) Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20, paso iii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxilato de etilo mediante la escisión del éster con LiOH·H₂O. EM ISN (m/e): 423,4 (M-H).

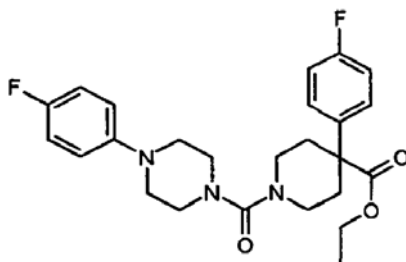
Intermediario 33

Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



20

i) 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxilato de etilo



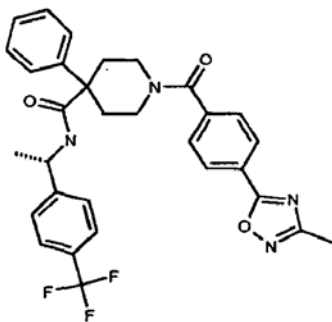
Bajo condiciones inertes un recipiente de cuatro cuellos de 100 mL con una barra agitadora magnética se cargó con 0,89 g (5,5 mmol) de CDI en 10 mL de MeCN. A 0-5°C, se añadió gota a gota una solución de 0,99 g (5,5 mmol) de 1-(4-fluorofenil)piperazina en 10 mL de MeCN durante 15 min. La solución amarilla clara se agitó durante 15 min a 0-5°C y 3 h a 20°C. Tras 90 min. Se añadieron 70 mg adicionales de CDI. Se añadieron 1,2 g de (4,8 mmol) 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (WO 2000071517) en 5 ml de MeCN. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 días en total. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 15 ml de N,N-dimetilacetamida y se calentó dos veces durante 30 min. a 200°C bajo radiación microondas. La solución de reacción marrón oscura se concentró bajo elevado vacío. El residuo se recogió entre 100 mL de agua y 100 mL de acetato de etilo y se extrajo. Las capas acuosas se extrajeron una vez con 100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron una vez con 100 mL de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se eliminaron por filtración, se concentraron al vacío y se purificaron a través de una columna de cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente formado por i-propanol y heptano. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar 0,65 g (29 %) del compuesto del título como un aceite viscoso amarillo claro. EM ISP (m/e): 458,3 [(M+H)⁺].

ii) Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20, paso iii) el compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxilato de etilo mediante la escisión del éster con LiOH·H₂O. EM ISP (m/e): 430,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 114

[(S)-1-(4-trifluorometilfenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(3-Metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico



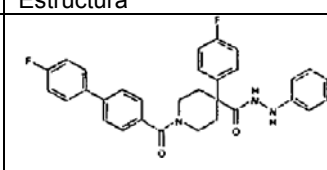
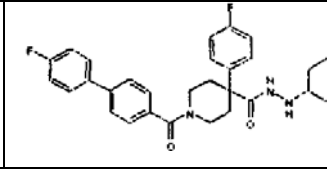
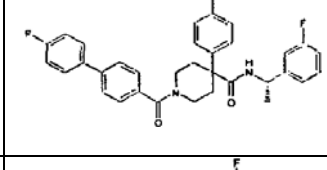
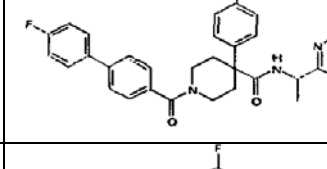
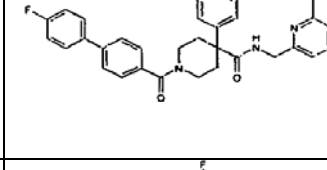
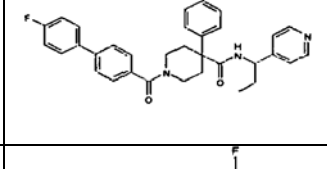
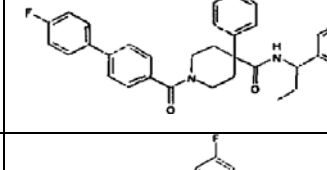
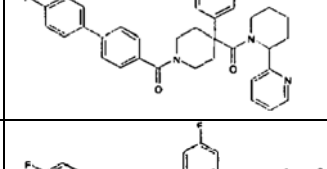
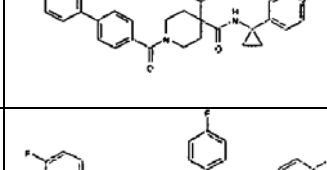
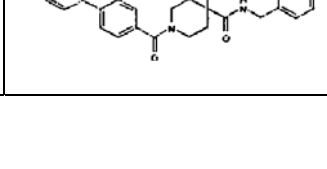
A una mezcla de ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (105 mg, pureza ~48%, 0,128 mmol), EDC (39 mg, 0,205 mmol), HOBT (31 mg, 0,205 mmol) y trietilamina (66 mL, 0,473 mmol) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente se añadió lentamente una solución de (S)-1-[4-(trifluorometil)fenil] etilamina (29 mg, 0,154 mmol) en diclorometano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se sometió a una cromatografía rápida con n-heptano y acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 10 g para proporcionar 23 mg de [(S)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico. EM ISP (m/e): 563,3 [(M+H)⁺].

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de [(S)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 114) se han sintetizado otros derivados de piperidina a partir de sus respectivos materiales de partida como se menciona en la Tabla 3. La Tabla 3 comprende del ejemplo 115 al ejemplo 200.

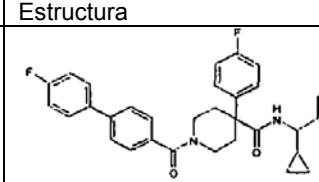
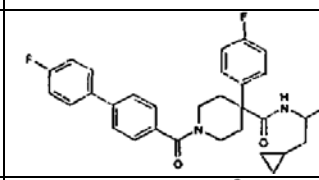
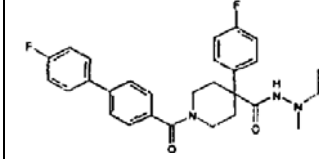
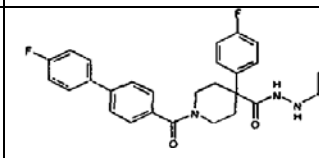
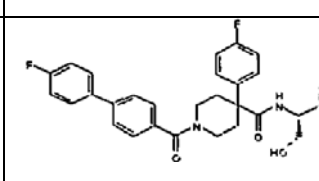
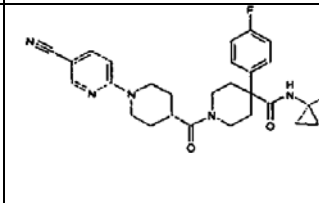
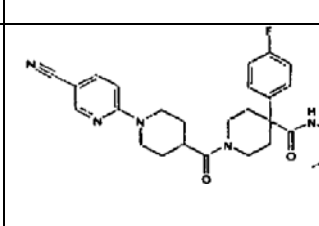
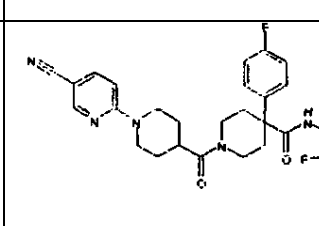
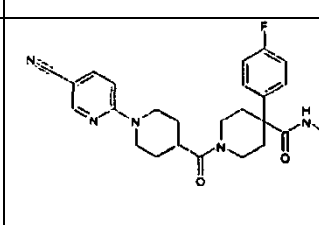
Tabla 3

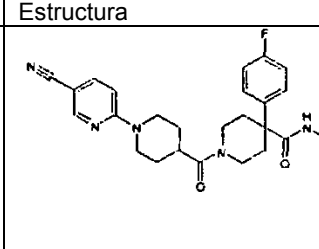
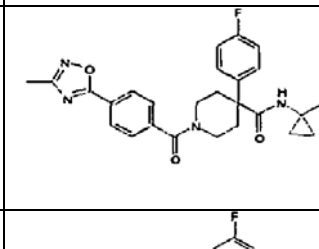
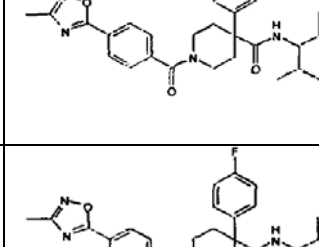
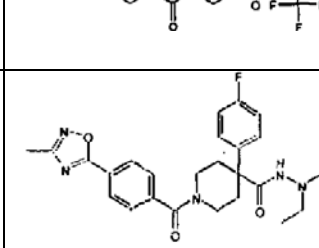
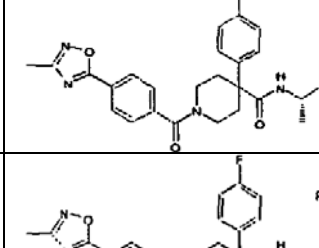
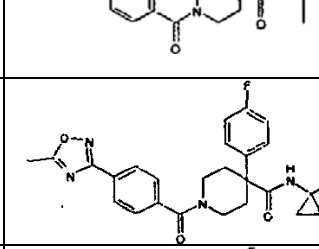
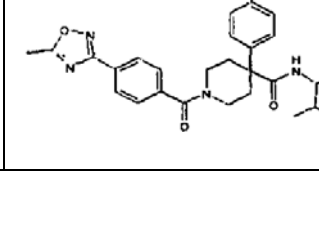

Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
115		566,552	[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido rac-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (intermediario 19) y 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	567
116		508,619	(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (intermediario 19) y 1-metil-1-feniletilamina (disponible a nivel comercial)	509,3
117		492,576	(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-il]-metanona	ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (intermediario 19) y 2,3-dihidro-1H-isoindol (disponible a nivel comercial)	493,3

Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
118		506,603	indan-2-ilamida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (intermediario 19) y indan-2-ilamina (disponible a nivel comercial)	507,2
119		502,602	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 20) y (S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	503,2
120		530,534	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 21) y (S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	531,2
121		516,629	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 22) y (S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	517,4
122		504,618	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-isobutil-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-isobutilpiperidina-4-carboxílico (intermediario 23) y (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	505,3
123		543,586	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 5-fluoro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico	ácido 5-fluoro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico (intermediario 24) y (S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	544,2
124		593,593	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1'-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-6-trifluorometil-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[3,4']bipiridinil-4'-carboxílico	ácido 1'-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-6-trifluorometil-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[3,4']bipiridinil-4'-carboxílico (intermediario 25) y (S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	594,2
125		531,56	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-fluoro-1'-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico	ácido 5-fluoro-1'-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico (intermediario 26) y (S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	238,2/ 532,1
126		531,56	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 5-fluoro-1'-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico	ácido 5-fluoro-1'-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico (intermediario 27) y (S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	238,2/ 532,2

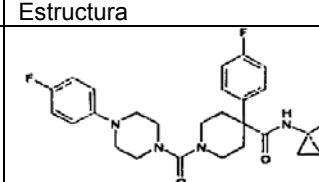
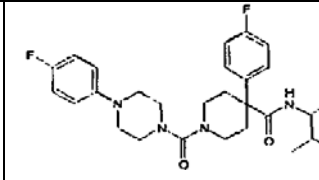
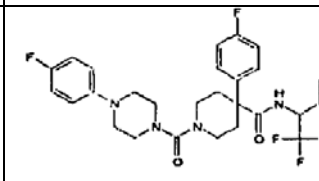
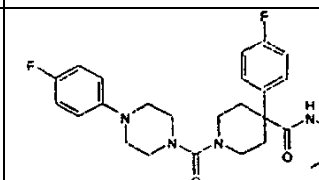
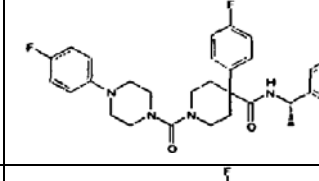
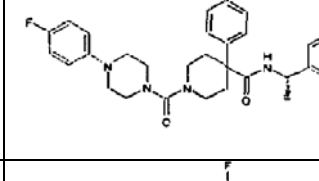
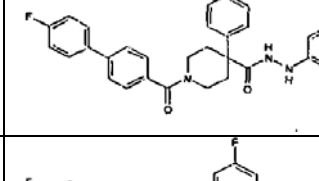
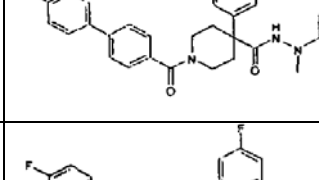
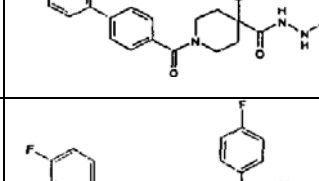
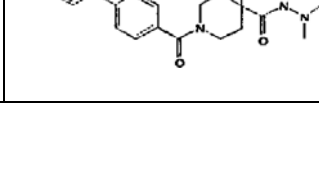
Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
127		529,56	N'-(4-fluoro-fenil)-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y (4-fluorofenil)-hidrazina (disponible a nivel comercial)	530,2
128		517,62	N'-ciclohexil-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y ciclohexil-hidrazina (disponible a nivel comercial)	518,3
129		542,6	[(S)-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y (S)-1-(3-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	543,3
130		525,6	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y 1-piridin-2-il-etilamina (disponible a nivel comercial)	526,1
131		525,6	(6-metilpiridin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y C-(6-metilpiridin-2-il)-metilamina (disponible a nivel comercial)	526,1
132		539,63	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (1-piridin-4-il-propil)-amida	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y 1-piridin-4-il-propilamina (disponible a nivel comercial)	540,3
133		539,63	(1-piridin-2-il-propil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y 1-piridin-2-il-propilamina (disponible a nivel comercial)	540,2
134		565,66	(4'-fluoro-bifenil-4-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[2,2']bipiridinil-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y 1,2,3,4,5,6-hexahidro-[2,2']-bipiridinilo (disponible a nivel comercial)	566,3
135		554,61	[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y 1-(4-fluorofenil)-ciclopropilamina (disponible a nivel comercial)	555,1
136		528,57	4-fluorobencilamida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y 4-fluorobencilamina (disponible a nivel comercial)	529,2

Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
137		518,6	(tetrahydropiran-4-ilmetil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y C-(tetrahidro-piran-4-il)-metilamina (disponible a nivel comercial)	519,3
138		552,62	((1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y (1S,2R)-1-amino-indan-2-ol (disponible a nivel comercial)	553,2
139		552,62	((1S,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y (1S,2S)-1-amino-indan-2-ol (disponible a nivel comercial)	553,2
140		540,61	((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y (R)-2-amino-2-feniletanol (disponible a nivel comercial)	541,2
141		540,61	((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y (S)-2-amino-2-feniletanol (disponible a nivel comercial)	541,2
142		516,63	ciclohexilmetil-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y C-ciclohexilmetilamina (disponible a nivel comercial)	517,3
143		552,66	(2-metil-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y	553,2
144		570,65	[1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y 2-metil-1-fenilpropilamina (disponible a nivel comercial)	571,2
145		578,58	(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y 2,2,2-trifluoro-1-feniletilamina (disponible a nivel comercial)	579,2
146		596,57	[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	597,2

Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
147		550,65	(ciclopropil-fenil-metil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y C-ciclopropil-C-fenilmetilamina (disponible a nivel comercial)	551,3
148		564,68	(2-ciclopropil-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y 2-ciclopropil-1-feniletilamina (disponible a nivel comercial)	565,3
149		525,596	N'-metil-N'-fenil-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y N-metil-N-fenilhidrazina ((disponible a nivel comercial)	526,3
150		511,569	1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico ácido N'-fenilhidrazida	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y fenilhidrazina (disponible a nivel comercial)	512,4
151		558,597	[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y (R)-2-amino-2-feniletanol (disponible a nivel comercial)	559,2
152		569,66	[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 29) y 1-(4-fluorofenil)-ciclopropilamina (disponible a nivel comercial)	570,4
153		585,7	[1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 29) y 1-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamina (disponible a nivel comercial)	586,3
154		611,61	[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 29) y 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	612,3
155		557,64	[(S)-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 29) y (S)-1-(3-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	558,3

Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
156		557,64	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (disponible a nivel comercial) y	ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 29) y (S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	558,3
157		542,59	[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 30) y 1-(4-fluorofenil)-ciclopropilamina (disponible a nivel comercial)	543,3
158		558,63	[1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 30) y 1-(4-fluoro-fenil)-2-metilpropilamina (disponible a nivel comercial)	559,3
159		634,55	[2,2,2-trifluoro-1-(4-trifluorometilfenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 30) y 2,2,2-trifluoro-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	635,2
160		545,59	N'-etil-N-(4-fluorofenil)-hidrazida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 30) y N-etil-N-(4-fluorofenil)-hidrazina (WO 2006092510)	546,2
161		530,57	[(S)-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 30) y (S)-1-(3-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	531,2
162		598,57	[1-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 30) y 1-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	599,2
163		542,59	[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 31) y 1-(4-fluorofenil)-ciclopropilamina (disponible a nivel comercial)	543,3
164		558,63	[1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 31) y 1-(4-fluoro-fenil)-2-metilpropilamina (disponible a nivel comercial)	559,3

Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
165		584,54	[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 31) y 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	585,2
166		545,59	#N#-etil-#N#-(4-fluorofenil)-hidrazida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 31) y N-etil-N-(4-fluorofenil)-hidrazina (WO2006092510)	546,2
167		530,57	[(S)-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 31) y (S)-1-(3-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	531,2
168		530,57	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 31) y (S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	531,1
169		545,627	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 32) y (S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	546,2
170		557,64	[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 32) y 1-(4-fluorofenil)-ciclopropilamina (disponible a nivel comercial)	558,3
171		573,68	[1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 32) y 1-(4-fluoro-fenil)-2-metilpropilamina (disponible a nivel comercial)	574,4
172		599,6	[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 32) y 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	600,2
173		545,63	[(S)-1-(3-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 32) y (S)-1-(3-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	546,2

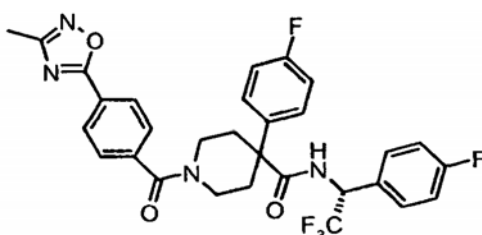
Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
174		562,64	[1-(4-fluorofenil)-ciclopropil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 33) y 1-(4-fluorofenil)-ciclopropilamina (disponible a nivel comercial)	563,3
175		578,68	[1-(4-fluoro-fenil)-2-metilpropil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 33) y 1-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamina (disponible a nivel comercial)	579,4
176		604,59	[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 33) y 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	605,3
177		565,64	N'-etil-N'-(4-fluorofenil)-hidrazida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 33) y N-etil-N-(4-fluorofenil)-hidrazina (WO 2006092510)	566,4
178		550,62	[(S)-1-(3-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 33) y (S)-1-(3-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	551,4
179		550,62	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 33) y (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	551,4
180		529,56	N'-(4-fluoro-fenil)-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y (4-fluorofenil)-hidrazina (disponible a nivel comercial)	530,2
181		525,596	N'-metil-N'-fenil-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y N-metil-N-fenilhidrazina (disponible a nivel comercial)	526,3
182		511,569	N'-fenilhidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y fenilhidrazina (disponible a nivel comercial)	512,4
183		543,586	N'-(4-fluoro-fenil)-N'-metil-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y N-(4-fluoro-fenil)-Nmetil-hidrazina (Journal of the Chemical Society 1960, 5259-61)	544,4

Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
184		557,613	N'-etil-N'-(4-fluoro-fenil)-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y N-etil-N-(4-fluorofenil)-hidrazina (Journal of the Chemical Society 1960,5259-61)	558,2
185		571,64	N'-(4-fluoro-fenil)-N'-isopropil-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-hidrazina (CA1299577)	572,2
186		512,56	N'-piridin-2-il-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico ácido (intermediario 28) y piridin-2-il-hidrazina (disponible a nivel comercial)	513,4
187		525,6	N'-p-tolilhidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y p-tolil-hidrazina (disponible a nivel comercial)	526,3
188		546,02	N'-(4-cloro-fenil)-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y (4-clorofenil)-hidrazina (disponible a nivel comercial)	546,1
189		529,56	N'-(3-fluoro-fenil)-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y (3-fluorofenil)-hidrazina (disponible a nivel comercial)	530,1
190		564,01	N'-(2-cloro-4-fluorofenil)-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y (2-cloro-4-fluorofenil)-hidrazina (disponible a nivel comercial)	564,2
191		547,55	N'-(3,4-difluorofenil)-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y (3,4-difluorofenil)-hidrazina (disponible a nivel comercial)	548,3
192		536,58	N'-(3-ciano-fenil)-hidrazida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y 3-hidrazinobenzonitrilo (disponible a nivel comercial)	537,2
193		568,636	[(S)-ciclopropil-(3-fluorofenil)-metil]-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y C-[(S)-C-ciclopropil-C-(3-fluoro-fenil)]-metilamina (disponible a nivel comercial)	569,2

Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
194		568,636	[(R)-ciclopropil-(3-fluorofenil)-metil]-amida del ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	ácido 1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 28) y C-[(R)-C-ciclopropil-C-(3-fluoro-fenil)]-metilamina (disponible a nivel comercial)	569,2
195		583,679	[(S)-ciclopropil-(3-fluorofenil)-metil]-amida del ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico	Intermediario 29 ácido 1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina-4-carboxílico (intermediario 29) y C-[(S)-C-ciclopropil-C-(3-fluoro-fenil)]-metilamina (disponible a nivel comercial)	584,2
196		556,61	[(S)-ciclopropil-(3-fluorofenil)-metil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 30) y (S)-1-(3-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	557,1
197		556,61	[(S)-ciclopropil-(3-fluorofenil)-metil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 31) y C-[(S)-C-ciclopropil-C-(3-fluoro-fenil)]-metilamina (disponible a nivel comercial)	557,1
198		571,664	[(S)-ciclopropil-(3-fluorofenil)-metil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 32) y C-[(S)-C-ciclopropil-C-(3-fluoro-fenil)]-metilamina (disponible a nivel comercial)	572,3
199		576,659	[(S)-ciclopropil-(3-fluorofenil)-metil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 33) y C-[(S)-ciclopropil-C-(3-fluoro-fenil)]-metilamina (disponible a nivel comercial)	577,3
200		584,543	[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico	ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (intermediario 30) y 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponible a nivel comercial)	585,2

Ejemplo 201

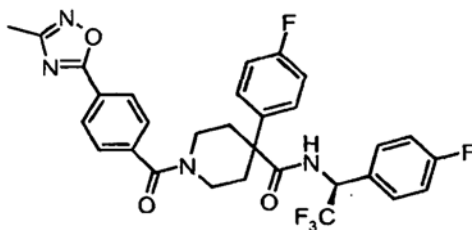
5 [(RS)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico



Se accedió al compuesto del título a través del aislamiento mediante una separación por HPLC quiral a partir de [2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 200) como un sólido blanco. EM ISP (m/e): 585,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 202

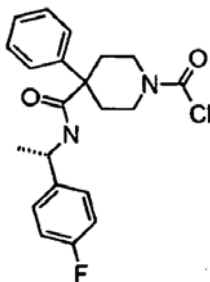
[(SR)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico



Se accedió al compuesto del título a través del aislamiento mediante una separación por HPLC quiral a partir de [2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 200) como un sólido blanco. EM ISP (m/e): 585,2 [(M+H)⁺].

Intermediario 34

Cloruro de 4-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-4-fenil-piperidina-1-carbonilo



i) [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico

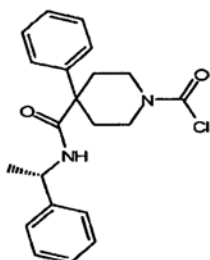
Se disolvió ((S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico, sal de TFA (260 mg, 0,590 mmol) en acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y los solventes se evaporaron para proporcionar 195 mg de [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico. EM ISP (m/e): 327,3 [(M+H)⁺].

ii) Cloruro de 4-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-4-fenil-piperidina-1-carbonilo

A una solución de trifosgeno (172 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (6 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se añadió una solución de piridina (106 mL, 1,32 mmol) en diclorometano (3 mL) y una solución de [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico (195 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (6 ml). Tras la agitación a temperatura ambiente durante 12 h la mezcla de reacción se vertió en agua helada, la capa acuosa se saturó con NaCl, luego se extrajo 6 veces con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y los solventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre una columna de gel de sílice de 10 g con n-heptano y acetato de etilo para proporcionar 233 mg de cloruro de 4-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-4-fenil-piperidina-1-carbonilo. EM ISN (m/e): 387,4 [(M-H)].

Intermediario 35

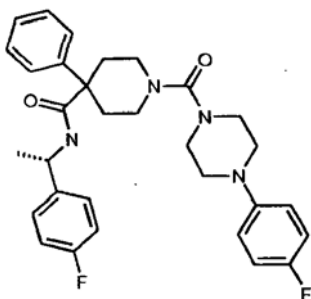
Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-fenil-etilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo



En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de cloruro de 4-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-4-fenilpiperidina-1-carbonilo (intermediario 14), el compuesto del título se preparó a partir de ((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (intermediario 4) y trifosgeno. EM ISP (m/e): 371,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 203

10 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico



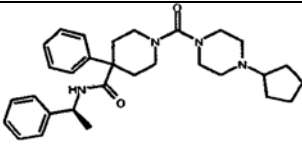
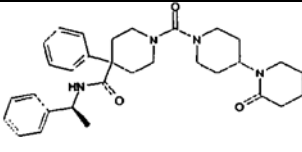
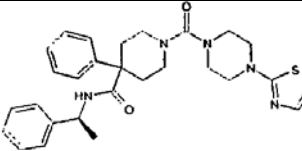
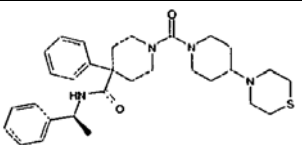
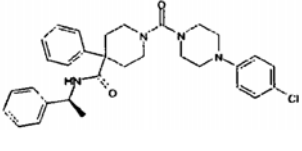
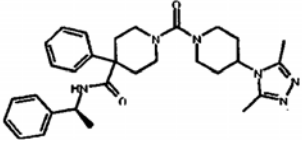
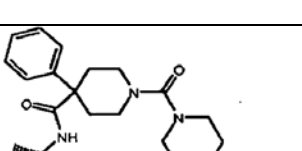
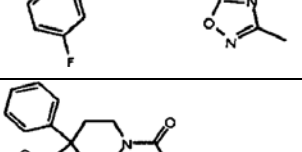
15 A una solución de 60 mg (0,154 mmol) de cloruro de 4-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-4-fenil-piperidina-1-carbonilo en diclorometano (2 mL) se añadieron 28 mg (0,154 mmol) de 1-fluorofenilpiperazina y 39 uL (0,231 mmol) de diisopropiletilamina y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía rápida con diclorometano y metanol a lo largo de una columna de gel de sílice de 10 g para proporcionar 59 mg de [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico. EM ISP (m/e): 533,4 (100) [(M+H)⁺].

25 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 203) se han sintetizado otros derivados de piperidina a partir de sus respectivos materiales de partida como se menciona en la Tabla 4. La Tabla 4 comprende del ejemplo 204 al ejemplo 230.

Tabla 4

Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
204		495,7	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-fenil-piperidina-1-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 4-fenilpiperidina (disponible a nivel comercial)	496,5
205		497,6	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-piridin-2-il-piperazina-1-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 1-piridin-2-il-piperazina (disponible a nivel comercial)	498,3

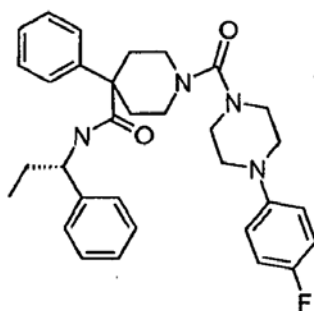
Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
206		532,1	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(5-cloro-piridin-2-il)-piperazina-1-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletil-carbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 1-(5-cloro-piridin-2-il)-piperazina (disponible a nivel comercial)	532,2
207		538,7	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(4-acetilfenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletil-carbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 1-(4-piperazin-1-ilfenil)-etanona (disponible a nivel comercial)	539,4
208		510,7	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-p-tolil-piperazina-1-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletil-carbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 1-p-tolil-piperazina (disponible a nivel comercial)	511,5
209		498,6	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']-bipirazinil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinilo (disponible a nivel comercial)	499,4
210		502,7	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-([1,4']bipiperidinil-1'-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y [1,4']-bipiperidinilo (disponible a nivel comercial)	503,4
211		592,7	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 1-(2-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-piperazina (disponible a nivel comercial)	593,3
212		521,7	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 4-piperazin-1-il-benzonitrilo (disponible a nivel comercial)	522,4
213		514,6	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 1-(4-fluoro-fenil)-piperazina (disponible a nivel comercial)	515,4
214		501,6	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidina-1-	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-	502,3

Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
			carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	il)-piperidina (disponible a nivel comercial)	
215		488,7	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 1-(4-Ciclopentil-piperazina-1-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletílcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 1-ciclopentil-piperazina (disponible a nivel comercial)	489,4
216		516,7	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 1-(2-oxo-[1,4']bipiperidinil-1'-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletílcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y [1,4']bipiperidinil-2-ona (disponible a nivel comercial)	517,3
217		503,7	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-tiazol-2-il-piperazina-1-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletílcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 1-tiazol-2-il-piperazina (disponible a nivel comercial)	504,3
218		520,7	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-tiomorfolin-4-il-piperidina-1-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletílcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 4-piperidin-4-il-tiomorfolino (disponible a nivel comercial)	521,4
219		531,1	((S)-1-feniletíl)-amida del ácido 1-[4-(4-clorofenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletílcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 1-(4-clorofenil)-piperazina (disponible a nivel comercial)	531,3
220		514,7	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[4-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidina-1-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletílcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 4-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidina (disponible a nivel comercial)	515,4
221		519,6	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil-carbamoil]-4-fenil-piperidina-1-carbonilo (intermediario 29) y 4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidina (disponible a nivel comercial)	520,3
222		538,7	[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-fenil-1-(4-tiomorfolin-4-il-piperidina-1-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-4-fenil-piperidina-1-carbonilo (intermediario 29) y 4-piperidin-4-il-tiomorfolino (disponible a nivel comercial)	539,5

Nº	Estructura	PM calc.	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM (MH ⁺)
223		570,7	[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-piperidina-1-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-4-fenilpiperidina (intermediario 29) y 1,1-dióxido de 4-piperidin-4-il-tiomorfolino (disponible a nivel comercial)	571,4
224		497,6	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-piridin-3-il-piperazina-1-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 1-piridin-3-il-piperazina (disponible a nivel comercial)	498,5
225		522,7	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[4-(4-ciano-piridin-2-il)-piperazina-1-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 2-piperazin-1-ilisonicotinonitrilo (disponible a nivel comercial)	523,5
226		510,7	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-m-tolil-piperazina-1-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 1-m-tolil-piperazina (disponible a nivel comercial)	511,5
227		522,7	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-[4-(5-ciano-piridin-2-il)-piperazina-1-carbonil]-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 6-piperazin-1-il-nicotinonitrilo (disponible a nivel comercial)	523,5
228		504,7	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(4-morfolin-4-il-piperidina-1-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 4-piperidin-4-il-morfolino (disponible a nivel comercial)	505,4
229		510,7	((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-o-tolil-piperazina-1-carbonil)-piperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 1-o-tolil-piperazina (disponible a nivel comercial)	511,5
230		502,7	((S)-1-feniletil)-amida del ácido 1-(4-ciclohexil-piperazina-1-carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico	Cloruro de 4-fenil-4-((S)-1-feniletilcarbamoil)-piperidina-1-carbonilo (intermediario 30) y 1-ciclohexil-piperazina (disponible a nivel comercial)	503,4

Ejemplo 231

((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico



i) ((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico

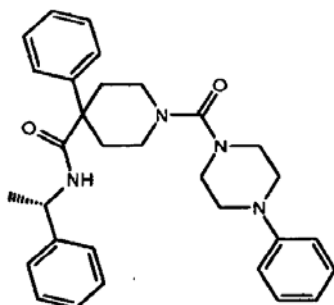
5 ((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico; sal de TFA- (500 mg, 1,146 mmol) se disolvió en acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , y los solventes se evaporaron para proporcionar 331 mg de ((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico.

10 ii) ((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

15 A una solución de 66,4 mg (0,409 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol en THF seco (4 mL) se añadieron 74 mg (0,409 mmol) de 1-(4-fluorofenil)piperazina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 40 mg (0,124 mmol) de ((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico disuelto en THF (2 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía rápida con n-heptano y acetato de etilo a lo largo de una columna de gel de sílice de 20 g para proporcionar 62 mg de ((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico. EM ISP (m/e): 529,3 (100) [(M+H)⁺].

20 Ejemplo 232

((S)-1-feniletil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-fenil-piperazina-1-carbonil)-piperidina-4-carboxílico

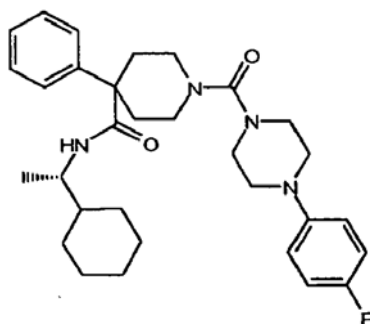


25 En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 231), el compuesto del título se preparó a partir de ((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico, CDI y 1-fenil-piperazina. EM ISP (m/e): 497,5 [(M+H)⁺].

30

Ejemplo 233

((S)-1-ciclohexiletil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico



35

En analogía al procedimiento descrito durante la síntesis de ((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 231) el compuesto del título se preparó a partir de la ((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico, CDI y 1-(4-fluorofenil)piperazina. EM ISP (m/e): 521,5 [(M+H)+].

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonistas de los receptores de la neuroquinina 3 (NK-3). Los compuestos se analizaron de acuerdo con las pruebas proporcionadas a partir de este momento.

Procedimiento experimental

Los compuestos se analizaron de acuerdo con las pruebas proporcionadas a partir de este momento

Ensayo de unión de competición [³H]SR142801

El experimento de unión al receptor hNK3 se realizó utilizando [³H]SR142801 (Nº de Catálogo TRK1035, actividad específica: 74,0 Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK limited, Buckinghamshire, Reino Unido) y membrana aislada de células HEK293 que expresan transitoriamente el receptor NK3 recombinante humano. Tras descongelar, los homogenados de membrana se centrifugaron a 48,000 X g durante 10 min a 4 °C, los pellets se resuspendieron en tampón de unión Tris-HCl 50 mM, MnCl₂ 4 mM, fosforamidón 1 mM, BSA 0,1 % a pH 7,4 a una concentración de ensayo final de 5 µg proteína / pocillo. Durante los experimentos de inhibición, las membranas se incubaron con [³H]SR142801 a una concentración igual al valor de KD del radioligando y 10 concentraciones del compuesto inhibidor (0,0003 -10 µM) (en un volumen de reacción total de 500 µl) durante 75 min a temperatura ambiente (TA). Al final de la incubación, las membranas se filtraron en unifilter (microplaca blanca de 96 pocillos con filtro GF/C unido preincubado 1 h en 0,3 % PEI + 0,3 % BSA, Packard BioScience, Meriden, CT) con un aparato Filtermate 196 (Packard BioScience) y se lavó 4 veces con tampón enfriado Tris-HCl 50 mM, pH 7,4. La unión no específica se midió en presencia de SB222200 10 µM para ambos radioligandos. La radioactividad en el filtro se contó (5 min) en un contador de centelleo de microplacas Packard Top-count con corrección de apantallamiento tras la adición de 45 µl de microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitación durante 1 h. Las curvas de inhibición se ajustaron de acuerdo con la ecuación de Hill: $y = 100 / (1 + (x / CI_{50})^{nH})$, en la que nH = factor de pendiente utilizando el programa Excel-fit 4 (Microsoft). Los valores de CI₅₀ derivaron de la curva de inhibición y los valores de la constante de afinidad (K_i) se calcularon utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff: $K_i = CI_{50} / (1 + [L] / K_D)$ en la que [L] es la concentración de radioligando y K_D es la constante de disociación en el receptor, derivado de la isoterma de saturación. Todos los experimentos se realizaron por duplicado y se calculó la media ± error estándar (MEE) de los valores individuales de K_i.

Algunos resultados de los compuestos preferibles con una afinidad al receptor de hNK-3 <0,10 µM se muestran en la siguiente tabla.

Ejemplo	Datos K _i [µM]	Ejemplo	Datos K _i [µM]
1	0,0293	122	0,0257
2	0,0229	126	0,0937
3	0,0482	129	0,012
4	0,0196	135	0,0267
5	0,0239	136	0,0549
6	0,0409	140	0,0078
7	0,0396	142	0,0382
8	0,0844	143	0,0069
9	0,0218	144	0,0109
10	0,0768	145	0,0364
11	0,044	146	0,036
12	0,0504	147	0,0176
14	0,0981	148	0,0058
18	0,0966	151	0,0115
21	0,0998	153	0,038
22	0,0658	154	0,075
27	0,0765	155	0,075
28	0,0762	156	0,087
34	0,0985	157	0,0094
35	0,0687	158	0,011
38	0,0214	160	0,092

ES 2 505 190 T3

Ejemplo	Datos K_i [μ M]	Ejemplo	Datos K_i [μ M]
39	0,0808	161	0,0046
40	0,0285	162	0,075
41	0,0094	163	0,041
43	0,0032	164	0,012
44	0,0785	165	0,066
45	0,0267	167	0,017
47	0,0247	168	0,036
52	0,0241	171	0,054
53	0,0232	173	0,043
54	0,0072	174	0,024
55	0,0148	175	0,048
56	0,0206	176	0,077
59	0,037	178	0,019
60	0,0315	179	0,018
61	0,0379	185	0,0636
62	0,0635	187	0,0767
63	0,0449	191	0,017
64	0,0727	193	0,0074
66	0,059	194	0,035
68	0,0209	195	0,015
69	0,0773	196	0,0022
71	0,0284	197	0,0071
72	0,0158	198	0,0215
74	0,001	199	0,0051
75	0,0039	200	0,015
76	0,0029	202	0,0068
77	0,0122	203	0,0087
78	0,0118	204	0,0792
79	0,0095	206	0,0798
80	0,0041	207	0,0363
81	0,006	208	0,0709
82	0,0053	209	0,0584
83	0,0011	211	0,0294
84	0,0028	213	0,0088
85	0,0027	214	0,009
88	0,0062	215	0,0206
89	0,0183	216	0,0172
90	0,0026	218	0,0052
91	0,0076	219	0,0125
92	0,0051	220	0,0639
98	0,0336	221	0,0117
101	0,0174	222	0,01
102	0,0172	223	0,006
104	0,0112	224	0,0638
105	0,0052	225	0,0506
106	0,0563	226	0,0648
109	0,082	227	0,0249
110	0,0522	229	0,0349
111	0,0398	230	0,0221
112	0,0828	231	0,0034
113	0,0356	232	0,0363
114	0,0905	233	0,0053
116	0,0226		

5 Los compuestos de fórmula I así como sus sales de adición ácida farmacéuticamente utilizables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, p.ej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, no obstante, efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteralmente, p.ej. en forma de soluciones para inyección.

5 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición ácida farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos durante la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Se puede utilizar lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales etc. como excipientes p.ej. para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina duras.

Los excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son p.ej. aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.

10 Los excipientes adecuados para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los excipientes adecuados para soluciones inyectables son p.ej. agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

15 Los excipientes adecuados para supositorios son p.ej. aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

20 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

25 La dosis puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, por supuesto, a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, será apropiada una dosis diaria de alrededor de 10 a 1000 mg por persona de un compuesto de fórmula general I, aunque el límite superior puede también excederse cuando sea necesario.

Ejemplo A

30 Los comprimidos de la siguiente composición se fabrican en la forma habitual:

	mg / comprimido
35 Sustancia activa	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
Celulosa microcristalina	34
Estearato de magnesio	1
40 Peso de comprimido	100

Ejemplo B

Se fabrican cápsulas con la siguiente composición:

	mg / cápsula
45 Sustancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
50 Talco	5
Peso del relleno de cápsula	200

La sustancia activa, lactosa y almidón de maíz se mezclan en primer lugar en un mezclador y posteriormente en una máquina de trituración. La mezcla se devolvió al mezclador, se le añadió el talco y se mezcló exhaustivamente. La mezcla se relleno con una máquina en cápsulas de gelatina duras.

55 Ejemplo C

Se fabrican supositorios con la siguiente composición:

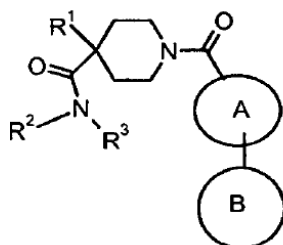
	mg / supositorio
60 Sustancia activa	15
Masa de supositorio	1285
Total	1300

65 La masa de supositorio se funde en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla exhaustivamente y se enfría a 45 °C. Tras esto, la sustancia activa en polvo muy fino se le añade y se agita hasta haberse dispersado

completamente. La mezcla se vertió en moldes de supositorio de un tamaño adecuado, se dejó enfriar, los supositorios se eliminan entonces de los moldes y se empaquetan individualmente en papel de cera o de aluminio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5

I

En el que

R¹ es

- 10 -arilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno, o es
 -(CH₂)_n-cicloalquilo y n es 0, 1 o 2,
 -alquilo C₁₋₈,
 -alqueno C₂₋₈ o
 15 -alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno;

R² es

- 20 -CRR'-arilo o heteroarilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno o ciano,
 -CRR'-cicloalquilo,
 -CRR'-alquilo C₁₋₈, o es
 -NR-arilo o NR-heteroarilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno o ciano, o es NR-cicloalquilo, o es
 25 -indan-1-ilo o indan-2-ilo, que están opcionalmente sustituidos por hidroxilo;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈, o

R² y R³ forman junto con el átomo de N al que están unidos un grupo 2,3-dihidro-1-H-isoindol o un anillo piperidina, que está opcionalmente sustituido por un grupo heteroarilo;

30

R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno o hidroxilo, o ambos R y R' forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo;

35

Ⓐ es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₈ o =O, o es cicloalquilo;

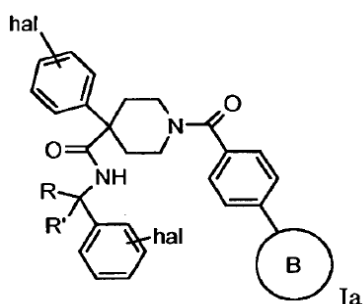
40

Ⓑ es arilo, heterocicloalquilo, que sustituye alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno, ciano, amino, C(O)-alquilo C₁₋₈, C(O)NH₂, S(O)₂-alquilo C₁₋₈ o =O, o es cicloalquilo;

o a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de fórmula Ia abarcado por la fórmula I en la reivindicación 1

45



en el que

hal es halógeno;

5 R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈sustituido por halógeno o hidroxilo, o ambos R y R' forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo;

10 [⊕] es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₈, arilo, que sustituye alquilo, alcoxi C₁₋₈, halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno, ciano, amino, C(O)-alquilo C₁₋₈, C(O)NH₂, S(O)₂-alquilo C₁₋₈ o =O, o es cicloalquilo;

o a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 3. Compuestos de fórmula la de acuerdo con la reivindicación 2, cuyos compuestos son

((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

20 ((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico

25 ((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico

30 ((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico

(2-metil-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico

(2-ciclopropil-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico

[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico

35 [(S)-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico

[(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico

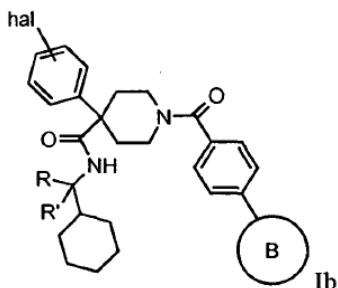
[(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico

40 [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico o

[(SR)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico.

45

4. Un compuesto de fórmula Ib abarcado por la fórmula I en la reivindicación 1



50 en el que

hal es halógeno;

55 R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno o hidroxilo, o ambos R y R' forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo;

Ⓔ es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₈, anillos alquilo, alcoxi C₁₋₈, halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno, ciano, amino, C(O)-alquilo C₁₋₈, C(O)NH₂, S(O)₂-alquilo C₁₋₈ o =O, o es cicloalquilo;

5

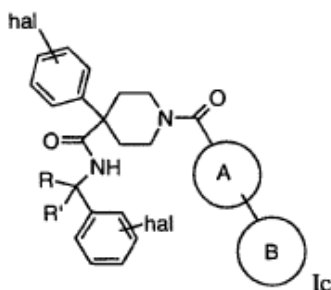
o a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Compuestos de acuerdo con formula Ib en la reivindicación 4, cuyos compuestos son

- 10 ((S)-1-ciclohexiletil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-ciclohexiletil)-amida del ácido 1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-ciclohexiletil)-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico
 ((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-((4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico
 15 ((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoil]-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico o
 ((S)-1-ciclohexiletil)-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico.

20

6. Un compuesto de fórmula Ic abarcado por la fórmula I en la reivindicación 1



en el que

25 hal es halógeno;

R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno o hidroxilo, o ambos R y R' forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo;

30

Ⓐ es heteroarilo cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₈ o =O

Ⓑ es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno, ciano, amino, C(O)-alquilo C₁₋₈, C(O)NH₂, S(O)₂-alquilo C₁₋₈ o =O, o es cicloalquilo;

35

o a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

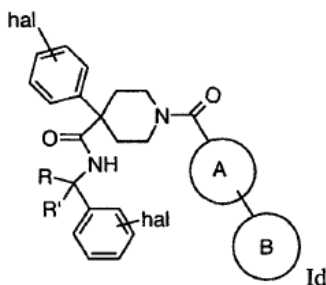
7. Un compuesto de acuerdo con formula Ic en la reivindicación 6, cuyo compuesto es

40

[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 1-[6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridina-3-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico.

45

8. Un compuesto de fórmula Id abarcado por la fórmula I en la reivindicación 1



en el que

hal es halógeno;

5 R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno o hidroxilo, o ambos R y R' forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo;

10 [Ⓐ] es heterocicloalquilo cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₈ o =O

[Ⓑ] es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno, ciano, amino, C(O)-alquilo C₁₋₈, C(O)NH₂, S(O)₂-alquilo C₁₋₈ o =O, o es cicloalquilo;

15 o a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Compuestos de acuerdo con la fórmula Id en la reivindicación 8, cuyos compuestos son

20 [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico

[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

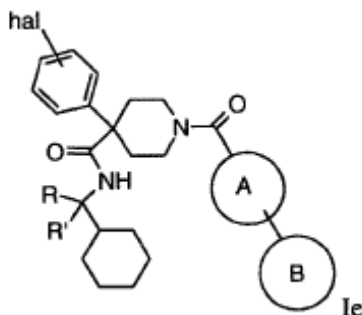
25 ((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico

((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 4-fenil-1-(4-tiomorfolin-4-il-piperidina-1-carbonil)-piperidina-4-carboxílico

((S)-1-fenil-propil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico o

((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico.

30 10. Un compuesto de fórmula Ie abarcado por la fórmula I en la reivindicación 1



35 en el que

hal es halógeno;

40 R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno o hidroxilo, o ambos R y R' forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo;

[Ⓐ] es heterocicloalquilo cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₈ o =O

45 [Ⓑ] es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno, ciano, amino, C(O)-alquilo C₁₋₈, C(O)NH₂, S(O)₂-alquilo C₁₋₈ o =O, o es cicloalquilo;

o a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 11. Un compuesto de fórmula Ie de acuerdo con la reivindicación 10, cuyo compuesto es

((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico.

12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por halógeno, o es -(CH₂)_n-cicloalquilo y n es 0, 1 o 2, o es alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, o alquilo C₁₋₈ sustituido por halógeno.

5 13. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 12, cuyos compuestos son

[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclohexil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico

[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-1-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-piperidina-4-carboxílico

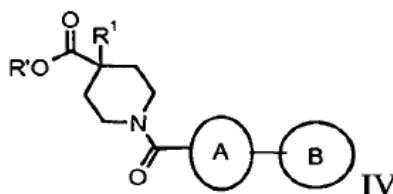
10 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico

[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-ciclopentil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-piperidina-4-carboxílico

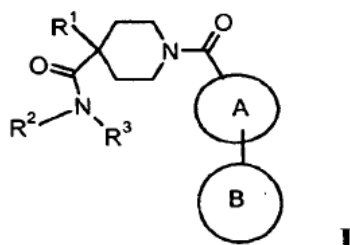
15 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-((4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-4-(2-metil-alil)-piperidina-4-carboxílico o [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-fluoro-1'-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-carboxílico.

14. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, dicho proceso comprende

20 a) escindir el grupo éter de un compuesto de fórmula IV

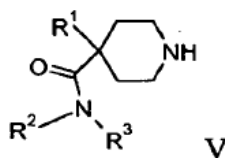


25 bajo condiciones acuosas básicas para acceder a los correspondientes derivados ácidos, y después acoplar con aminas/hidrazinas y reactivos de acoplamiento en presencia de una base y con un cloruro de carbamoilo adecuado, cloruro ácido o ácido carboxílico para obtener derivados de piperidina de fórmula



30 en el que las definiciones son como se ha descrito en la reivindicación 1, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables; o

35 b) – acoplar un compuesto de fórmula V



con los correspondientes cloruros de ácido en presencia de una base o

40 - acoplar un compuesto de fórmula V con los derivados de ácido adecuados con reactivos de acoplamiento en presencia de una base

- activar un compuesto de fórmula V con CDI o fosgeno y posteriormente acoplar con el derivado de amina apropiado,

45 en el que las definiciones son como se ha descrito en la reivindicación 1,

y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

15. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5

16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 -13 para utilizar como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de la depresión, dolor, psicosis, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, ansiedad y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).