

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 072**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 207/08 (2006.01)

C07D 211/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2009 E 09763959 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 2373620**

54 Título: **Nuevos compuestos 4-(azacicloalquil)benceno-1,3-diol como inhibidores de tirosinasa, proceso para la preparación de éstos y uso de éstos en medicina humana y en cosméticos**

30 Prioridad:

02.12.2008 US 193460 P

02.12.2008 FR 0858207

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

20.05.2015

73 Titular/es:

GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT

(100.0%)

2400 Route des Colles Les Templiers

06410 Biot, FR

72 Inventor/es:

BOITEAU, JEAN-GUY;

BOUQUET, KARINE;

TALANO, SANDRINE y

MILLOIS BARBUI, CORINNE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 536 072 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos 4-(azacicloalquil)benceno-1,3-diol como inhibidores de tirosinasa, proceso para la preparación de éstos y uso de éstos en medicina humana y en cosméticos

5 La invención se refiere a nuevos compuestos 4-(azacicloalquil)benceno-1,3-diol como productos industriales y útiles. También se refiere al proceso para la preparación de éstos y al uso de éstos, como inhibidores de tirosinasa, en composiciones farmacéuticas o cosméticas para uso en el tratamiento o prevención de trastornos pigmentarios.

10 La pigmentación de la piel, en particular la pigmentación de la piel humana, es el resultado de la síntesis de melanina por las células dendríticas, melanocitos. Los melanocitos contienen orgánulos denominados melanosomas que transfieren melanina a las capas superiores de queratinocitos que se transportan entonces a la superficie de la piel mediante la diferenciación de la epidermis (Gilchrest BA, Park HY, Eller MS, Yaar M, Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. Photochem Photobiol 1996; 63: 1-10; Hearing VJ, Tsukamoto K, Enzymatic control of pigmentation in mammals. FASEB J 1991; 5: 2902-2909).

15 Entre las enzimas de la melanogénesis, la tirosinasa es una enzima clave que cataliza las primeras dos etapas de la síntesis de melanina. Las mutaciones homocigotas de la tirosinasa causan albinismo oculocutáneo de tipo I caracterizado por una ausencia completa de síntesis de melanina (Toyofuku K, Wada I, Spritz RA, Hearing VJ, The molecular basis of oculocutaneous albinism type 1 (OCA1): sorting failure and degradation of mutant tyrosinases results in a lack of pigmentation. Biochem J 2001; 355: 259-269).

20 Con el fin de tratar los trastornos de la pigmentación que resultan de un incremento en la producción de melanina, para los que no existe tratamiento que cumpla todas las expectativas de pacientes y dermatólogos, es importante desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

25 La mayor parte de los compuestos que aclaran la piel que ya se conocen son fenoles o derivados de hidroquinona. Estos compuestos inhiben la tirosinasa, pero la mayoría de ellos son citotóxicos para los melanocitos debido a la formación de quinonas. Existe un riesgo de que este efecto tóxico cause una despigmentación permanente de la piel. Lo que se busca más particularmente es la obtención de compuestos que puedan inhibir la melanogénesis mientras al mismo tiempo sean citotóxicos muy débiles o estén desprovistos de toxicidad para los melanocitos.

Entre los compuestos ya descritos en la bibliografía, la solicitud de patente WO 99/15148 describe el uso de 4-cicloalquil resorcinoles como agentes despigmentantes.

La patente FR2704428 describe el uso de 4-halo-resorcinoles como agentes despigmentantes.

30 Las solicitudes de patente WO 2006/097224 y WO 2006/097223 describen el uso de 4-cicloalquilmetil resorcinoles como agentes despigmentantes.

La solicitud de patente WO 2005/085169 describe el uso de 3-(2,4-dihidroxifenil)propionato de alquilo como un agente despigmentante.

La solicitud de patente WO 2004/017936 describe el uso de 3-(2,4-dihidroxifenil)acrilamida como un agente despigmentante.

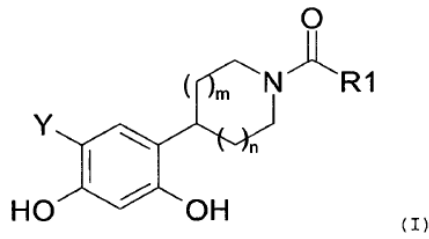
35 La solicitud de patente WO 2004/052330 describe el uso de 4-[1,3]ditian-2-ilresorcinoles como agentes despigmentantes.

Más particularmente, la patente EP0341664 describe el uso de 4-alquil resorcinoles como agentes despigmentantes, entre los que 4-n-butil resorcinol, también conocido como rucinol, es parte de la composición de una crema despigmentante vendida con el nombre Iken®.

40 El solicitante ha descubierto ahora, inesperadamente y sorprendentemente, que nuevos compuestos de estructura 4-(azacicloalquil)benceno-1,3-diol tienen una muy buena actividad inhibidora de la enzima tirosinasa y una citotoxicidad muy baja. Además, estos compuestos tienen una actividad inhibidora de la enzima tirosinasa que es mayor que la del rucinol mientras al mismo tiempo son menos citotóxicos respecto a los melanocitos que el rucinol.

45 Estos compuestos encuentran usos en la medicina humana, en particular, en dermatología, y en el campo de los cosméticos.

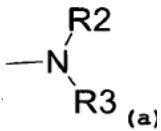
Así, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) siguiente:



en la que:

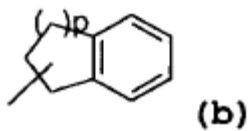
R1 representa:

- un radical alquilo C₁-C₅,
- 5 - un radical cicloalquilo C₃-C₆,
- un radical arilo,
- un radical arilo sustituido,
- un radical aralquilo,
- un radical alcoxi C₁-C₅,
- 10 - un radical amino correspondiente a la estructura (a):



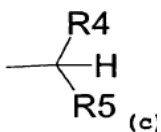
en la que R2 representa:

- un hidrógeno,
- un radical alquilo C₁-C₅,
- 15 - un radical cicloalquilo C₃-C₆,
- un radical arilo,
- un radical arilo sustituido,
- un radical piridilo,
- un radical aralquilo,
- 20 - un radical correspondiente a la estructura (b):



en la que p puede tener el valor 1 ó 2,

- un radical correspondiente a la estructura (c):



25 en la que R4 representa:

- un radical carboximetilo -COOCH₃ o carboxietilo -COOEt,

- un radical alquilo C₁-C₃,

- un hidrógeno,

y R5 representa:

- un radical arilo sustituido o no sustituido,

5 - un radical cicloalquilo C₃-C₆,

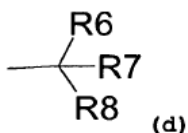
- un piridilo,

y R3 representa:

- un hidrógeno.

- un radical alquilo C₁-C₅;

10 R1 también puede representar un radical correspondiente a la estructura (d):



en la que R6 representa:

- un hidrógeno,

- un radical alquilo C₁-C₅,

15 - un radical cicloalquilo C₃-C₆,

- un radical arilo,

- un radical arilo sustituido,

- un radical piridilo,

- un radical aralquilo,

20 R7 representa:

- un hidrógeno.

- un radical alquilo C₁-C₅,

y R8 representa:

- un hidrógeno,

25 - un hidroxilo,

- un radical amino,

- un radical alcoxi C₁-C₃;

Y representa un hidrógeno o un flúor, y m y n pueden tener el valor 0, 1 ó 2, y también las sales de los compuestos de fórmula (I), y formas enantioméricas de éstos.

30 Entre las sales de los compuestos de fórmula general (I) con una base farmacéuticamente aceptable, pueden mencionarse preferiblemente las sales con una base orgánica o con una base inorgánica.

Las bases inorgánicas adecuadas son, por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de calcio.

Las bases orgánicas adecuadas son, por ejemplo, morfolina, piperazina o lisina.

Los compuestos de fórmula general (I) también pueden existir en la forma de hidratos o de solvatos.

35 Los disolventes que son adecuados para formar solvatos son, por ejemplo, alcoholes tales como etanol o isopropanol.

Según la presente invención, el término "alquilo C₁-C₅" indica una cadena basada en hidrocarburo saturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

Según la presente invención, el término "alquilo C₁-C₃" indica una cadena basada en hidrocarburo saturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

- 5 Según la presente invención, el término "cicloalquilo C₃-C₆" indica una cadena basada en hidrocarburo saturada cíclica que contiene de 3 a 6 átomos de carbono.

Según la presente invención, el término "arilo" indica un fenilo o un naftilo.

Según la presente invención, el término "arilo sustituido" indica un fenilo o un naftilo sustituido con uno o más grupos de átomos elegidos de un alquilo, un alcoxi, un flúor y un trifluorometilo.

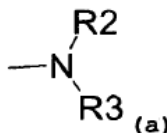
- 10 Según la presente invención, el término "aralquilo" indica un radical alquilo C₁-C₅ como se ha definido anteriormente y sustituido con un radical arilo sustituido o no sustituido.

Según la presente invención, el término "alcoxi C₁-C₅" indica un átomo de oxígeno sustituido con una cadena basada en hidrocarburo saturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

- 15 Según la presente invención, el término "alcoxi C₁-C₃" indica un átomo de oxígeno sustituido con una cadena basada en hidrocarburo saturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que se prefieren particularmente son aquellos para los que:

- R1 representa un radical aralquilo o un radical amino correspondiente a la estructura (a):

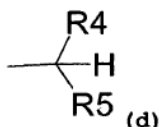


- 20 en la que R2 representa:

- un radical alquilo C₁-C₅,

. un radical aralquilo o

- un radical correspondiente a la estructura (d):



- 25 en la que R4 representa:

- un radical carboximetilo -COOCH₃ o carboxietilo -COOEt,

- un radical alquilo C₁-C₃,

y R5 representa:

- un radical arilo sustituido o no sustituido,

- 30 y R3 representa un hidrógeno,

- Y representa un átomo de hidrógeno o un flúor,

- m= 1 y n= 1,

y también las sales de estos compuestos de fórmula (I), y formas enantioméricas de éstos.

- 35 Entre los compuestos de fórmula (I) que son parte del contexto de la presente invención, pueden mencionarse en particular los siguientes:

1: éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)azetidina-1-carboxílico

2: [3-(2,4-dihidroxifenil)azetidina-1-il]fenil-metanona

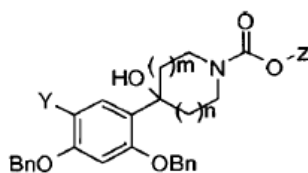
- 3: pentilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)azetidina-1-carboxílico
- 4: éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico
- 5: éster isobutílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico
- 6: ciclohexilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico
- 5 7: fenilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico
- 8: (4-fluorofenil)amida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico
- 9: (4-trifluorometilfenil)amida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico
- 10: éster etílico del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 11: [4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]fenil-metanona
- 10 12: butilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 13: propilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 14: 1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]butan-1-ona
- 15: 1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona
- 16: fenilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 15 17: (4-fluorofenil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 18: p-tolilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 19: fenetilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 20: (3-fluorofenil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 21: ((R)-1-feniletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 20 22: metilfenilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 23: piridin-2-ilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 24: ((S)-1-feniletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 25: ((S)-1-fenilpropil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 26: (R)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona
- 25 27: 1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona
- 28: 2-fluorobencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 29: 3-fluorobencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 30: 4-fluorobencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 31: bencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 30 32: 2-metilbencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 33: 3-metilbencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 34: 4-metilbencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 35: 2-metoxibencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 36: 3-metoxibencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 35 37: 4-metoxibencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 38: ((S)-1-p-toliletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 39: [(S)-1-(4-fluorofenil)etil]amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

- 40: (S)-indan-1-ilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 41: ((S)-1-naftalen-1-iletíl)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 42: ((S)-1-naftalen-2-iletíl)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 43: [(S)-1-(4-metoxifenil)etil]amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 5 44: [(S)-1-(3-metoxifenil)etil]amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 45: (S)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona
- 46: ((S)-1-feniletíl)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 47: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-feniletanona
- 48: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-feniletanona
- 10 49: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-fenilpropan-1-ona
- 50: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-fenilpropan-1-ona
- 51: (R)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)etanona
- 52: (R)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-feniletanona
- 53: (S)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-feniletanona
- 15 54: (R)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-(4-trifluorometilfenil)etanona
- 55: 2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-fenilbutan-1-ona
- 56: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-metoxi-2-feniletanona
- 57: ((S)-1-ciclohexiletíl)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 58: (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 20 59: éster metílico del ácido (R)-{[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carbonil]amino}fenilacético
- 60: (piridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 61: (piridin-4-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 62: bencilamida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 63: butilamida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 25 64: (3-fluorofenil)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 65: fenetilamida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 66: éster metílico del ácido (R)-{[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carbonil]amino}fenilacético
- 67: (S)-indan-1-ilamida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 68: [(S)-1-(4-metoxifenil)etil]amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 30 69: ((S)-1-ciclohexiletíl)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 70: (R)-1-[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-feniletanona
- 71: (S)-1-[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-feniletanona
- 72: (R)-2-amino-1-[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-feniletanona
- 73: (S)-2-amino-1-[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-feniletanona
- 35 74: (R)-1-[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
- 75: (S)-1-[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
- 76: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona

- 77: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
- 78: éster metílico del ácido (R)-([4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carbonil]amino)-(4-fluorofenil)acético
- 79: éster metílico del ácido (S)-([4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carbonil]amino)-(4-fluorofenil)acético
- 80: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-3-fenilpropan-1-ona
- 5 81: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-3-fenilpropan-1-ona
- 82: (piridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 83: (piridin-4-ilmetil)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 84: ((R)-1-feniletil)amida del ácido (5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 85: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona
- 10 86: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona
- 87: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietanona
- 88: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietanona
- 89: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etanona
- 90: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etanona.
- 15 91: ciclohexilmetilamida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 92: ciclohexilmetilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 93: (2-etilbutil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 94: (2-etilbutil)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 95: ciclopentilmetilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 20 96: ciclopentilmetilamida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 97: (6-metilpiridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 98: (4-metilpiridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 99: (5-metilpiridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 100: (2-metilpiridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 25 101: (2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 102: (2-piridin-2-iletal)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 103: (2-piridin-3-iletal)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 104: (2-piridin-4-iletal)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

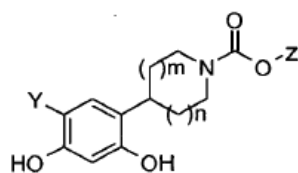
Los compuestos de fórmula general (I) se preparan según el esquema de reacción general mostrado en la Figura 1.

- 30 Los compuestos 2,4-bis(benciloxi)bromobenceno (X=Br; Y=H) ó 1,5-bis(benciloxi)-2-fluoro-4-yodobenceno (X=I; Y=F) (1), que están disponibles comercialmente o se preparan según métodos de síntesis convencionales (W.D. Langley, *Org. Synth.* I, 122 (1932)) (en el caso de los compuestos fluoro, Mottram, L. F.; Boonyarattanakalin, S.; Kovel, R. E.; Peterson, B.R. *Organic Letters* 2006, 8(4), 581-584) reaccionan en presencia de butillitio, por ejemplo, con azacicloalcanonas (2) que están disponibles comercialmente o se preparan según métodos de síntesis
- 35 convencionales (W.D. Langley, *Org. Synth.* I, 122 (1932)) de manera que proporcionan los alcoholes bencílicos correspondientes de fórmula general (3) en los que Y=H o F y Z= etilo o *terc*-butilo (Annoura, H.; Nakanishi, K.; Uesugi, M.; Fukunaga, A.; Imajo, S.; Miyajima, A.; Tamura-Horikawa, Y.; Tamura, S.; *Bioorg Med Chem* 2002, 10 (2), 371-383).



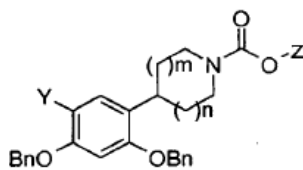
(3)

Los compuestos de fórmula general (4) se obtienen por hidrogenación de los alcoholes bencílicos de fórmula general (3) en presencia de hidrógeno y de un catalizador basado en paladio tal como paladio sobre carbón, por ejemplo, en un disolvente tal como metanol (Merschaert, A.; Delhaye, L.; Kestemont, J.-P.; Brione, W.; Delbeke, P.; Mancuso, V.; Napora, F.; Diker, K.; Giraud, D.; Vanmarsenille, M.; *Tetrahedron Lett* 2003, 44 (24), 4531-4534).



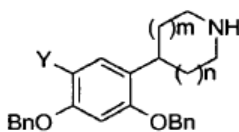
(4)

Los compuestos de fórmula general (4) pueden bencilarse usando bromuro de bencilo y una base tal como carbonato de potasio, por ejemplo, en un disolvente tal como metil etil cetona, por ejemplo, con el fin de proporcionar los compuestos de fórmula general (5) (Bolek, D.; Guetschow, M.; *J Heterocycl Chem* 2005, 42 (7), 1399-1403).



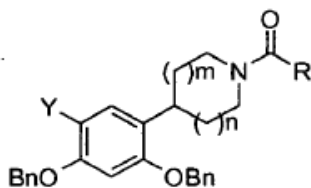
(5)

Los compuestos de fórmula general (5) se convierten en aminas de fórmula general (6) a través de la acción de ácido trifluoroacético, por ejemplo, si Z= *terc*-butilo (Kasyan, A.; Wagner, C.; Maier, M. E.; *Tetrahedron* 1998, 54 (28), 8047-8054) o también a través de la acción de una disolución acuosa de hidróxido de potasio, por ejemplo, si Z= etilo (Morice, C.; Domostoj, M.; Briner, K.; Mann, A.; Suffert, J.; Wermuth, C.-G.; *Tetrahedron Lett* 2001, 42 (37), 6499-6502).



(6)

Los compuestos de fórmula general (6) se convierten posteriormente en compuestos de fórmula general (7).



(7)

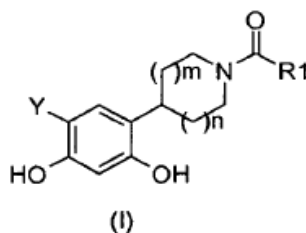
Los compuestos de fórmula general (7) pueden:

- bien ser ureas: se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general (6) con isocianatos, por ejemplo (Ranise, A.; Schenone, S.; Bruno, O.; Bondavalli, F.; Filippelli, W.; Falcone, G.; Rivaldi, B.; *Farmaco* 2001, 56 (9), 647-657);

- o ser amidas; se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general (6) con cloruros de acilo, por ejemplo (Katritzky, A. R.; Singh, S. K.; Cai, C.; Bobrov, S. *J Org Chem* 2006, 71 (9), 3364-3374) o con ácidos (De Laszlo, S. E.; Allen, E. E.; Li, B.; Ondeyka, D.; Rivero, R.; Malkowitz, L.; Molineaux, C.; Siciliano, S. J.; Springer, M. S.; Greenlee, W. J.; Mantlo, N.; *Bioorg Med Chem Lett* 1997, 7 (2), 213-218);

- 5 - o ser carbamatos: se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general (6) con cloroformatos, por ejemplo (Brackeen, M. F.; Cowan, D. J.; Stafford, J. A.; Schoenen, F. J.; Veal, J. M.; Domanico, P. L.; Rose, D.; Strickland, A. B.; Verghese, M.; Feldman, P. L.; *J Med Chem* 1995, 38 (24), 4848-4854).

Los compuestos de fórmula general (I) se obtienen, finalmente, por hidrogenación de los compuestos de fórmula general (7) en presencia de hidrógeno y de un catalizador basado en paladio tal como paladio sobre carbón, por ejemplo, en un disolvente tal como metanol, por ejemplo.



La invención está dirigida, por lo tanto, hacia al menos un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, para uso como un medicamento.

- 15 La invención también está dirigida hacia al menos un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, para uso como un medicamento, en el que dicho compuesto tiene una actividad inhibitora de tirosinasa.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención tienen un valor CI_{50} (dosis que inhibe el 50% de la actividad enzimática) respecto a tirosinasa que es menor de o igual a 10 μM , y más particularmente menor de o igual a 1 μM .

- 20 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula general (I) para uso de éste en el tratamiento y/o prevención de trastornos pigmentarios.

De hecho, los compuestos de fórmula general (I) según la invención son particularmente adecuados para uso relacionado con el tratamiento o prevención de trastornos pigmentarios tales como melasma, cloasma, léntigos, léntigo senil, hiperpigmentaciones irregulares relacionadas con el fotoenvejecimiento, pecas, hiperpigmentaciones post-inflamatorias debidas a una abrasión, una quemadura, una cicatriz, dermatosis, una alergia por contacto; nevus, hiperpigmentaciones determinadas genéticamente, hiperpigmentaciones de origen metabólico u origen relacionado con fármacos, melanomas o cualquier otra lesión hiperpigmentaria.

Un objeto de la presente invención es también una composición farmacéutica para uso en particular en el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, y que se caracteriza porque comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable que es compatible con el método de administración seleccionado para dicha composición, un compuesto de fórmula general (I) en una de sus formas enantioméricas, o una sal de éste con una base farmacéuticamente aceptable.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se pretende que signifique un medio que es compatible con la piel, las membranas mucosas y los apéndices de la piel.

- 35 La composición según la invención puede administrarse tópicamente. Preferiblemente, la composición farmacéutica se envasa en una forma adecuada para aplicación tópica.

Cuando se aplica tópicamente, la composición farmacéutica según la invención es más particularmente para uso en el tratamiento de la piel y las membranas mucosas y puede estar en forma líquida, de pasta o sólida, y más particularmente en la forma de pomadas, cremas, disoluciones o geles.

- 40 Las composiciones usadas para aplicación tópica tienen una concentración de compuesto según la invención generalmente de entre 0,001% y 10% en peso, preferiblemente entre 0,01% y 5% en peso, respecto al peso total de la composición.

Los compuestos de fórmula general (I) según la invención también encuentran un uso en el campo de los cosméticos, en particular en la protección frente a los aspectos dañinos del sol, para prevenir y/o combatir el envejecimiento fotoinducido o cronológico de la piel y apéndices de la piel.

- 45

Un objeto de la invención es también, por lo tanto, una composición que comprende, en un vehículo cosméticamente aceptable, al menos uno de los compuestos de fórmula general (I). El término "medio cosméticamente aceptable" se pretende que signifique un medio que es compatible con la piel, las membranas mucosas y los apéndices de la piel.

5 Un objeto de la invención es también el uso cosmético de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o la piel.

Un objeto de la invención es también el uso cosmético de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), para la higiene corporal o del pelo.

10 La composición cosmética según la invención que contiene, en un vehículo cosméticamente aceptable, un compuesto de fórmula general (I), o una de sus formas enantioméricas o una sal de éste con una base cosméticamente aceptable, puede estar en particular en la forma de una crema, una leche, un gel, suspensiones de microesferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas, almohadillas impregnadas, disoluciones, pulverizadores, espumas, barras, jabones, bases de lavado o champúes.

La concentración del compuesto de fórmula general (I), en la composición cosmética está preferiblemente entre 0,001% y 10% en peso, respecto al peso total de la composición.

15 Las composiciones farmacéuticas y cosméticas como se han descrito anteriormente también pueden contener aditivos inertes, o incluso aditivos farmacodinámicamente activos respecto a las composiciones farmacéuticas, o combinaciones de estos aditivos, y en particular:

- agentes humectantes;

- potenciadores del sabor;

20 - conservantes, tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico;

- estabilizantes;

- reguladores de la humedad;

- reguladores del pH;

- modificadores de la presión osmótica;

25 - emulsionantes;

- agentes apantalladores de UV-A y UV-B;

- antioxidantes, tales como α -tocoferol, hidroxianisol butilado o hidroxitolueno butilado, superóxido dismutasa, ubiquinol; metabisulfito de sodio;

- emolientes;

30 - agentes hidratantes, tales como glicerol, PEG 400, tiamorfolinona y sus derivados, o urea;

- agentes antiborreicos o antiacné, tales como S-carboximetilcisteína, S-bencilcisteamina, sales de éstos o derivados de éstos, o peróxido de benzoílo.

35 Por supuesto, los expertos en la técnica tendrán cuidado de seleccionar el o los compuestos opcionales que se van a añadir a estas composiciones de tal manera que las propiedades ventajosas asociadas intrínsecamente con la presente invención no se alteren, o no se alteren sustancialmente, por la adición considerada.

Ahora se proporcionarán como ilustración y sin naturaleza limitativa varios ejemplos de la preparación de los compuestos de fórmula general (I) según la invención, resultados de la actividad biológica de estos compuestos y también varias formulaciones basadas en dichos compuestos.

EJEMPLO 1: Éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)azetidina-1-carboxílico

40 a) 2,4-Bis(benciloxi)-1-bromobenceno

Se añaden 106,6 g (0,771 moles, 3 eq) de carbonato de potasio (325 mesh) a una disolución de 50,1 g (0,257 moles, 1 eq) de 4-bromoresorcinol al 97% en 500 ml de acetona. El medio de reacción se enfría hasta 5-10°C y se añaden gota a gota 75 ml (0,630 moles, 2,45 eq) de bromuro de bencilo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche y se calienta a 50°C durante 2 horas. El disolvente se elimina por evaporación y el residuo se recoge con una mezcla agua/acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinan, se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo (114,34 g) se cromatografía en gel de sílice (600 g), llevándose a cabo

la elución con 90/10 heptano/diclorometano. Se obtienen 94,4 g de 2,4-bis(benciloxi)-1-bromobenceno en la forma de cristales blancos. Rendimiento = 99%.

b) Éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxílico

5 En un matraz de tres bocas de 100 ml, se disuelven 5 g de 2,4-bis(benciloxi)-1-bromobenceno en 60 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfría hasta -70°C y se añaden 11,4 ml de 2,5M n-butillitio en hexano. El medio de reacción se agita a -70°C durante 1 hora, y se añaden gota a gota 2,8 g de 1-Boc-acetidina-3-ona disuelta en 4 ml de THF. El medio de reacción se agita a -70°C durante 2 horas y se deja a temperatura ambiente toda la noche. El medio de reacción se vierte en 40 ml de disolución 2M de ácido clorhídrico y se extrae con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con 50 ml de agua y se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El residuo se cromatografía en gel de sílice (columna AnaLogix SF-40-80g), llevándose a cabo la elución con 80/20 heptano/acetato de etilo. Se obtienen 2,2 g de éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxílico. Rendimiento: 37%.

c) Éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)acetidina-1-carboxílico

15 Se disuelve 1 g de éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxílico en una mezcla de 20 ml de acetato de etilo/10 ml de metanol, y se añaden 0,2 g de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el residuo se cromatografía en gel de sílice (7/3 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,16 g de éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)acetidina-1-carboxílico. Rendimiento = 28%.

20 **$^1\text{H RMN}$ (DMSO, 400 MHz):** 1,38 (s, 9H); 3,72 (m, 1H); 3,85 (bm, 2H); 4,07 (bm, 2H); 6,17 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 9,12 (s, 1H); 9,32 (s, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (DMSO, 100 MHz): 28,1, 55, 102,4, 105,9, 117,9, 127,6, 155,8, 156,0, 157,0.

EJEMPLO 2: [3-(2,4-Dihidroxifenil)acetidin-1-il]fenilmetanona

a) Éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)acetidina-1-carboxílico

25 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añaden 1,35 g de carbonato de potasio en pequeñas partes a una disolución de 0,86 g de éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)acetidina-1-carboxílico (Ejemplo 1) en 9 ml de metil etil cetona. Se añaden gota a gota 0,93 ml de bromuro de bencilo y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se filtra y el residuo se cromatografía en gel de sílice (70/30 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,1 g de éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)acetidina-1-carboxílico. Rendimiento = 76%.

30 *b) Trifluoroacetato de 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)acetidina*

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disuelve 1 g de éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)acetidina-1-carboxílico en 10 ml de diclorometano y se añaden 2,5 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas. Los disolventes se eliminan por evaporación y el residuo se recoge en éter isopropílico. Se obtienen 0,92 g de trifluoroacetato de 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)acetidina. Rendimiento = 90%.

35 *c) [3-(2,4-Bis(benciloxi)fenil)acetidin-1-il]fenil-metanona*

40 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disuelven 0,25 g de trifluoroacetato de 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)acetidina en 5 ml de tetrahidrofurano en presencia de 0,1 ml de N,N-diisopropiletilamina. Se añaden 0,07 ml de cloruro de benzoilo y la mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio. El residuo se cromatografía en gel de sílice (9/1 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,2 g de [3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)acetidin-1-il]fenil-metanona. Rendimiento = 82%.

d) [3-(2,4-Dihidroxifenil)acetidin-1-il]fenil-metanona

45 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disuelven 0,2 g de [3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)acetidin-1-il]fenil-metanona en 6 ml de metanol en presencia de 0,1 g de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el residuo se cromatografía en gel de sílice (1/1 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,08 g de [3-(2,4-dihidroxifenil)acetidin-1-il]fenil-metanona. Rendimiento = 67%.

50 **$^1\text{H RMN}$ (DMSO, 400 MHz):** 3,86 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,29 (m, 2H); 4,58 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H); 6,19 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,47 (m, 3H); 7,63 (d, $J = 8$ Hz, 2H) 9,14 (s, 1H); 9,37 (s, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (DMSO, 100 MHz): 29,3, 54,2, 58,7, 102,4, 105,9, 117,8, 127,7, 127,8, 128,3, 130,7, 133,3, 156,0, 157,0, 168,9.

EJEMPLO 3: Pentilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)azetidina-1-carboxílico*a) Pentilamida del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)azetidina-1-carboxílico*

5 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disuelven 0,15 g de trifluoroacetato de 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)azetidina en 3 ml de tetrahidrofurano en presencia de 0,1 ml de N,N-diisopropiletilamina. Se añaden 0,04 ml de isocianato de pentilo y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio. El residuo se cromatografía en gel de sílice (9/1 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,1 g de pentilamida del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)azetidina-1-carboxílico. Rendimiento = 67%.

b) Pentilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)azetidina-1-carboxílico

10 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disuelven 0,2 g de pentilamida del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)azetidina-1-carboxílico en 6 ml de metanol en presencia de 0,1 g de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el residuo se cromatografía en gel de sílice (95/5 diclorometano/metanol). Se obtienen 0,02 g de pentilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)azetidina-1-carboxílico. Rendimiento = 33%.

15 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 0,85 (t, *J* = 7 Hz, 3H); 1,22 (m, 4H); 1,34 (m, 2H); 2,94 (bm, 2H); 3,59 (bm, 1H); 3,73 (bm, 2H); 4,02 (bm, 2H); 6,17 (m, 3H); 6,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 9,1 (bs, 1H); 9,27 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 13,9, 21,9, 27,6, 28,5, 29,6, 55,0, 102,3, 106,0, 118,5, 127,3, 155,8, 156,8, 159,9.

EJEMPLO 4: Éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico*a) Éster terc-butílico del ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico*

20 En un matraz de tres bocas de 1 l, se disuelven 10 g de N-Boc-3-hidroxipirrolidina en 350 ml de dimetil sulfóxido en presencia de 52,3 ml de trietilamina. Se añaden gota a gota 28 g de complejo piridina-trióxido de azufre disueltos en 350 ml de dimetil sulfóxido a la disolución anterior. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se acidifica hasta pH 4,5-5 con una disolución 1M de ácido clorhídrico y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro.

25 El residuo se filtra a través de gel de sílice (1/1 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 5,7 g de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico. Rendimiento: 58%.

b) Éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico

De una manera análoga a los Ejemplos 1b y 1c, pero usando éster terc-butílico del ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico, se obtiene éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico.

30 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,40 (s, 9H); 1,89 (m, 2H); 3,04 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H); 3,23 (m, 1H); 3,36 (m, 2H); 3,57 (dd, *J* = 7,6 y 10 Hz, 1H); 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,82 (m, 1H); 9,06 (s, 1H); 9,27 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 28,1, 29,9 y 30,8, 36,2 y 37,2, 45,2 y 45,4, 50,7 y 51,1, 78,0, 102,5, 106,0, 127,1, 153,5, 155,5, 156,7.

EJEMPLO 5: Éster isobutílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico*a) Trifluoroacetato de 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)pirrolidinio*

35 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disuelve 1 g de éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)pirrolidina-1-carboxílico (Ejemplo 4) en 16 ml de diclorometano y se añaden 4 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora. Los disolventes se eliminan por evaporación y el residuo se recoge en éter isopropílico. Se obtienen 1,26 g de trifluoroacetato de 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)pirrolidinio. Rendimiento = 76%.

40

b) Éster isobutílico del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)pirrolidina-1-carboxílico

45 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disuelven 0,25 g de trifluoroacetato de 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)pirrolidinio en 5 ml de tetrahidrofurano en presencia de 0,25 ml de N,N-diisopropiletilamina. Se añaden 0,108 ml de clorofornato de isobutilo y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio. El residuo se cromatografía en gel de sílice (8/2 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,22 g de éster isobutílico del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)pirrolidina-1-carboxílico. Rendimiento = 66%.

c) Éster isobutílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico

50 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disuelven 0,22 g de éster isobutílico del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)pirrolidina-1-carboxílico en 6 ml de metanol en presencia de 0,1 g de paladio sobre carbón al 10%.

La mezcla de reacción se agita durante 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el residuo se cromatografía en gel de sílice (1/1 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,1 g de éster isobutílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico. Rendimiento = 75%.

5 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 6H); 1,80-2,07 (m, 3H); 3,10 (q, $J = 9$ Hz, 1H); 3,23-3,48 (m, 3H); 3,63 (m, 1H); 3,75 (m, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,82 (m, 1H); 9,07 (s, 1H); 9,29 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 18,9, 27,6, 30,0 y 30,8, 36,4 y 37,3, 45,0 y 45,5, 50,6 y 51,0, 70,1, 102,5, 106,0, 117,5, 127,0, 154,1, 155,9, 156,7.

EJEMPLO 6: Ciclohexilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico

10 a) *Ciclohexilamida del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)pirrolidina-1-carboxílico*

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disuelven 0,25 g de trifluoroacetato de 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)pirrolidinio en 5 ml de tetrahydrofurano en presencia de 0,25 ml de N,N-diisopropiletilamina. Se añaden 0,1 g de isocianato de ciclohexilo y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio. El residuo se cromatografía en gel de sílice (7/3 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,23 g de ciclohexilamida del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)pirrolidina-1-carboxílico. Rendimiento = 66%.

b) *Ciclohexilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico*

20 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disuelven 0,23 g de ciclohexilamida del ácido 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)pirrolidina-1-carboxílico en 4 ml de metanol en presencia de 3 ml de acetato de etilo y de 0,1 g de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el residuo se cromatografía en gel de sílice (7/3 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,095 g de ciclohexilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico. Rendimiento = 100%.

25 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,17 (m, 4H); 1,55 (m, 1H); 1,60 (m, 4H); 1,86 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 3,03 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H); 3,21 (q, $J = 9,2$ Hz, 1H); 3,38 (m, 3H); 3,56 (t, $J = 8$ Hz, 1H); 5,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 9,04 (s, 1H); 9,25 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 25,1, 25,3, 30,6, 33,3, 36,9, 45,0, 48,7, 50,7, 102,4, 105,9, 118,0, 127,0, 155,8, 155,9, 156,6.

EJEMPLO 7: Fenilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico

30 De una manera análoga al Ejemplo 6, pero usando isocianato de fenilo, se obtiene fenilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,94-2,09 (m, 2H); 3,23 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,76 (dd, $J = 7,7$ y $9,5$ Hz, 1H); 6,17 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,89 (m, 2H); 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,51 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 9,08 (s, 1H); 9,31 (s, 1H).

35 **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** 30,5, 37,0, 45,4, 51,0, 102,4, 106,0, 117,7, 119,3, 121,4, 127,2, 128,2, 140,6, 153,8, 156,0, 156,7.

EJEMPLO 8: (4-Fluorofenil)amida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 6, pero usando isocianato de 4-fluorofenilo, se obtiene (4-fluorofenil)amida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico.

40 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,93-2,08 (m, 2H); 3,24 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,76 (dd, $J = 7,7$ y $9,5$ Hz, 1H); 6,17 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,05 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,51 (m, 2H); 8,15 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 9,31 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 30,5, 37,0, 45,4, 51,0, 102,5, 106,0, 114,7, 117,7, 121,0, 127,1, 137,0, 155,9, 156,7, 158,3.

EJEMPLO 9: (4-Trifluorometilfenil)amida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico

45 De una manera análoga al Ejemplo 6, pero usando isocianato de 4-trifluorometilfenilo, se obtiene (4-trifluorometilfenil)amida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,95-2,08 (m, 2H); 3,26 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 3,57 (m, 1H); 3,77 (dd, $J = 7,7$ y $9,5$ Hz, 1H); 6,17 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 8,52 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 9,33 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 30,4, 37,0, 45,5, 51,0, 102,5, 106,0, 117,5, 118,6, 121,1 (q), 124,6 (q), 125,4, 127,2, 153,38, 156,0, 156,7.

EJEMPLO 10: Éster etílico del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

a) Éster etílico del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico

5 En un matraz de tres bocas de 500 ml, se disuelven 20 g de 2,4-bis(benciloxi)-1-bromobenceno en 240 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfría hasta -70°C y se añaden 26 ml de 2,5M n-butillitio en hexano. El medio de reacción se agita a -70°C durante 1 hora, y se añaden gota a gota 11,1 g de éter etílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico. El medio de reacción se agita a -70°C durante 2 horas y se deja a temperatura ambiente toda la noche. El medio de reacción se vierte en 100 ml de una disolución 2M de ácido clorhídrico y se extrae con 400 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con 150 ml de agua y se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El residuo se cristaliza con una mezcla diclorometano/heptano. Se obtienen 16 g de éster etílico del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico. Rendimiento: 62%.

b) Éster etílico del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

15 Se disuelve 1 g de éster etílico del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico en una mezcla de 50 ml de metanol, y se añaden 0,5 g de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el residuo se cristaliza con diclorometano. Se obtienen 0,5 g de éster etílico del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico. Rendimiento = 86%.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H); 1,38 (m, 2H); 1,64 (m, 2H); 2,84 (m, 3H) 4,01 (m, 4H); 6,12 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,96 (s, 1H); 9,14 (s, 1H).

20 **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** 14,6, 31,6, 34,6, 44,2, 60,5, 102,3, 106,0, 122,1, 126,7, 154,6, 155,2, 156,2.

EJEMPLO 11: [4-(2,4-Dihidroxifenil)piperidin-1-il]fenilmetanona

a) Éster etílico del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidina-1-carboxílico

25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añaden 9,7 g de carbonato de potasio en pequeñas partes a una disolución de 6,2 g de éster etílico del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico (Ejemplo 10) en 62 ml de metil etil cetona. Se añaden gota a gota 6,7 ml de bromuro de bencilo y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se filtra y el residuo se cromatografía en gel de sílice (80/20 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 9,8 g de éster etílico del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidina-1-carboxílico. Rendimiento = 92%.

b) 4-(2,4-Bis(benciloxi)fenil)piperidina

30 En una matraz de tres bocas de 500 ml, se disuelven 9 g de éster etílico del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidina-1-carboxílico en 180 ml de etanol, y se añaden 40 ml de una disolución 5M de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se vierte en 400 ml de agua. El sólido se retira por filtración y se cromatografía en gel de sílice (98/2 diclorometano/metanol). Se obtienen 3,8 g de 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidina.

35 *c) [4-(2,4-Bis(benciloxi)fenil)piperidin-1-il]fenilmetanona*

40 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disuelven 0,5 g de 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidina en 10 ml de tetrahidrofurano en presencia de 0,26 ml de N,N-diisopropiletilamina. Se añaden 0,17 ml de cloruro de benzóilo y la mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio. El residuo se cromatografía en gel de sílice (8/2 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,5 g de [4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidin-1-il]fenilmetanona. Rendimiento = 80%.

d) [4-(2,4-Dihidroxifenil)piperidin-1-il]fenilmetanona

45 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disuelven 0,5 g de [4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidin-1-il]fenilmetanona en 15 ml de metanol en presencia de 0,2 g de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el residuo se cromatografía en gel de sílice (1/1 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,3 g de [4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]fenilmetanona. Rendimiento = 96%.

50 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,50 (bm, 2H); 1,59 (bm, 1H); 1,75, (bm, 1H); 2,79 (bm, 1H); 2,97 (m, 1H); 3,11 (bm, 1H); 3,62 (bm, 1H); 4,59 (bm, 1H); 6,14 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,41 (m, 5H); 8,98 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 31,7, 34,6, 47,9, 102,4, 106,0, 122,0, 126,6, 126,9, 128,3, 129,2, 136,6, 139,6, 155,1, 156,1, 168,8, 170,3.

EJEMPLO 12: Butilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico*a) Butilamida del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidina-1-carboxílico*

5 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disuelven 0,25 g de 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidina en 5 ml de tetrahidrofurano en presencia de 0,23 ml de N,N-diisopropiletilamina. Se añaden 0,08 ml de isocianato de butilo y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio. El residuo se cromatografía en gel de sílice (8/2 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,25 g de butilamida del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidin-1-carboxílico. Rendimiento = 78%.

b) Butilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

10 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disuelven 0,25 g de butilamida del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidina-1-carboxílico en 9 ml de metanol en presencia de 0,1 g de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra. Se obtienen 0,14 g de butilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico. Rendimiento = 90%.

15 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 0,86 (t, *J* = 7 Hz, 3 H); 1,30 (m, 2H); 1,37 (m, 4H); 1,60 (m, 2H); 2,62 (m, 2H); 2,80 (m, 1H); 3,00 (m, 2H); 4,03 (m, 2H); 6,12 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,38 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H); 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H); 9,11 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 13,8, 19,6, 31,7, 32,0, 34,7, 44,3, 102,3, 106,0, 122,5, 126,7, 155,2, 156,0, 157,3.

EJEMPLO 13: Propilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

20 De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de propilo, se obtiene propilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 0,86 (t, *J* = 7 Hz, 3 H); 1,37 (m, 4H); 1,59 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 2,79 (m, 1H); 2,97 (m, 2H); 4,03 (m, 2H); 6,12 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,41 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H); 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H); 9,12 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 11,3, 23,0, 31,7, 34,7, 41,9, 44,3, 102,3, 106,0, 122,5, 126,7, 155,2, 156,0, 157,3.

EJEMPLO 14: 1-[4-(2,4-Dihidroxifenil)piperidin-1-il]butan-1-ona

25 De una manera análoga al Ejemplo 11c, pero usando cloruro de butanoílo, se obtiene 1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]butan-1-ona.

30 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 0,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); 1,29-1,55 (m, 4H); 1,67 (m, 2H); 2,27 (t, *J* = 8 Hz, 2H); 2,48 (bm, 1H); 2,90 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H); 3,02 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H); 3,91 (bd, *J* = 12,8 Hz, 1H); 4,50 (bd, *J* = 13,2 Hz, 1H); 6,13 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 8,93 (s, 1H); 9,11 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 14,3, 18,8, 32,1 y 32,9, 34,8, 35,1, 42,3 y 46,3, 102,8, 106,5, 122,6, 127,2, 155,6, 156,6, 170,5.

EJEMPLO 15: 1-[4-(2,4-Dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona

35 De una manera análoga al Ejemplo 11c, pero usando cloruro de metilpropanoílo, se obtiene 1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 0,96 (2t, *J* = 7,5 Hz, 6H); 1,28-1,46 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 2,51 (bm, 1H); 2,87 (m, 2H); 3,05 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H); 4,01 (bd, *J* = 12,8 Hz, 1H); 4,53 (bd, *J* = 13,2 Hz, 1H); 6,13 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 8,97 (s, 1H); 9,15 (s, 1H).

40 **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** 19,3, 19,6, 28,9, 31,6 y 32,6, 34,7, 42,0 y 45,6, 102,3, 106,0, 122,0, 126,7, 155,2, 156,1, 173,9.

EJEMPLO 16: Fenilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de fenilo, se obtiene fenilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

45 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,46 (m, 2 H); 1,70 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H); 2,82 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H); 2,90 (m, 1H); 4,23 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H); 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,91 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,21 (t, *J* = 8 Hz, 2H); 7,45 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 8,47 (s, 1H); 8,97 (s, 1H); 9,16 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 31,8, 34,7, 44,7, 102,4, 106,0, 119,5, 121,4, 122,3, 126,8, 128,2, 140,7, 154,9, 155,2, 156,1.

EJEMPLO 17: (4-Fluorofenil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de 4-fluorofenilo, se obtiene (4-fluorofenil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

5 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,46 (m, 2 H); 1,69 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H); 2,82 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H); 2,90 (m, 1H); 4,22 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,08 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,46 (m, 2H); 8,51 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); 9,16 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 31,8, 34,7, 44,6, 102,4, 106,0, 114,6, 121,2, 122,3, 126,8, 137,0, 154,9, 155,2, 156,0, 156,1, 158,4.

EJEMPLO 18: p-Tolilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

10 De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de p-tolilo, se obtiene p-tolilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,46 (m, 2 H); 1,69 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,83 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H); 2,90 (m, 1H); 4,22 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,34 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 8,37 (s, 1H); 8,97 (s, 1H); 9,15 (s, 1H).

15 **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** 20,3, 31,8, 34,7, 44,6, 102,4, 106,0, 119,7, 122,3, 126,8, 128,6, 130,2, 138,1, 154,9, 155,2, 156,1.

EJEMPLO 19: Fenetilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de fenetilo, se obtiene fenetilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

20 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,34 (m, 2 H); 1,60 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H); 2,64-2,73 (m, 4H); 2,83 (m, 1H); 3,22 (m, 2H); 4,02 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,54 (m, 1H); 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,18 (m, 3H); 7,28 (m, 2H); 8,97 (s, 1H); 9,12 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 31,7, 34,7, 36,0, 41,9, 44,3, 102,4, 106,0, 122,5, 125,8, 126,7, 128,2, 128,6, 139,9, 155,4,1, 156,0, 157,2.

EJEMPLO 20: (3-Fluorofenil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de 3-fluorofenilo, se obtiene (3-fluorofenil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

30 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,46 (m, 2 H); 1,69 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H); 2,82 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H); 2,90 (m, 1H); 4,22 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,70 (m, 1H); 6,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,24 (m, 2H); 7,47 (d, $J = 18$ Hz, 1H); 8,70 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); 9,17 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 31,8, 34,7, 44,7, 102,4, 106,0, 107,6, 114,9, 122,2, 126,8, 129,6, 142,7, 154,5, 155,2, 156,1, 162,1.

EJEMPLO 21: ((R)-1-Feniletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

35 De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando ((R)-1-isocianatoetil)benceno, se obtiene ((R)-1-feniletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,35 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); 1,38 (m, 2 H); 1,62 (m, 2H); 2,82 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,83 (m, 1H); 4,22 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,84 (m, 1H); 6,13 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,73 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,32 (m, 4H); 8,96 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

40 **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** 22,8, 31,7, 31,8, 44,4, 49,3, 102,4, 106,0, 122,5, 125,9, 126,1, 126,7, 127,9, 146,3, 155,2, 156,0, 156,6.

EJEMPLO 22: Metilfenilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,28 (m, 2 H); 1,48 (d, $J = 12$ Hz, 2H); 2,62 (t, $J = 12,6$ Hz, 2H); 2,77 (m, 1H); 3,09 (s, 3H); 3,80 (d, $J = 13$ Hz, 2H); 6,13 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,11 (m, 3H); 7,35 (m, 2H); 8,96 (s, 1H); 9,09 (s, 1H).

45 **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** 31,2, 34,4, 38,8, 46,0, 102,3, 106,0, 122,2, 122,6, 123,6, 126,6, 129,2, 146,7, 155,1, 156,0, 160,0.

EJEMPLO 23: Piridin-2-ilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

a) *Éster 4-nitrofenílico del ácido piridin-2-ilcarbámico*

Se disuelven 0,5 g de 2-aminopiridina en 10 ml de diclorometano y se añaden 1,18 g de clorofornato de 4-nitrofenilo, al igual que 1,85 ml de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de agua a la mezcla de reacción y el medio se extrae con 50 ml de diclorometano. Los disolventes se eliminan por evaporación y el sólido se usa en la etapa siguiente sin más purificación.

b) *Piridin-2-ilamida del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidina-1-carboxílico*

Se suspenden 0,5 g de cloruro de 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidinio en 5 ml de dimetilformamida y se añaden 0,43 ml de N,N-diisopropiletilamina, al igual que 0,38 g de éster 4-nitrofenílico del ácido piridin-2-ilcarbámico en disolución en 2 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 80°C. Se calienta a 80°C durante 24 horas. Se añaden 50 ml de agua, y la mezcla de reacción se extrae con 50 ml de acetato de etilo. Los disolventes se eliminan por evaporación y el residuo se cromatografía en gel de sílice (70/30 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 20 mg de piridin-2-ilamida del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidina-1-carboxílico.

c) *Piridin-2-ilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico*

Se disuelven 20 mg de piridin-2-ilamida del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidina-1-carboxílico en 20 ml de acetato de etilo y se añade 1 ml de metanol. Se añaden 10 mg de paladio sobre carbón al 10%, y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtra y el residuo se cristaliza de una mezcla acetato de etilo/heptano. Se obtienen 5 mg de piridin-2-ilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico. Rendimiento: 39%.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,458 (m, 2 H); 1,68 (m, 2H); 2,85 (m, 3H); 4,26 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H); 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,66 (m, 1H); 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 8,21 (m, 1H); 8,97 (s, 1H); 9,09 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).

EJEMPLO 24: ((S)-1-Feniletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando ((S)-1-isocianatoetil)benceno, se obtiene ((S)-1-feniletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,35 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,38 (m, 2 H); 1,62 (m, 2H); 2,82 (t, *J* = 13 Hz, 2H); 2,83 (m, 1H); 4,22 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H); 4,84 (m, 1H); 6,13 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,73 (d, *J* = 7,9Hz, 1H); 6,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,32 (m, 4H); 8,96 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 22,8, 31,7, 31,8, 44,4, 49,3, 102,4, 106,0, 122,5, 125,9, 126,1, 126,7, 127,9, 146,3, 155,2, 156,0, 156,6.

EJEMPLO 25: ((S)-1-Fenilpropil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando ((S)-1-isocianatopropil)benceno, se obtiene ((S)-1-fenilpropil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 0,82 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,37 (m, 2 H); 1,67 (m, 4H); 2,67 (m, 2H); 2,83 (m, 1H); 4,12 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H); 4,56 (m, 1H); 6,13 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,65 (d, *J* = 7,9Hz, 1H); 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,29 (m, 4H); 8,96 (s, 1H); 9,11 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 11,4, 29,3, 31,7, 34,7, 44,5, 55,8, 102,4, 106,0, 122,5, 126,1, 126,4, 126,7, 127,9, 145,4, 155,1, 156,0, 156,9.

EJEMPLO 26: (R)-2-Amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona

a) *Éster bencilico del ácido {(R)-1-bencil-2-[4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}carbámico*

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disuelven 0,615 g de Z-L-fenilalanina en 10 ml de dimetilformamida, y se añaden 0,43 g de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y también 0,305 g de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), y la mezcla de reacción se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añade 1 g de hidrocioruro de 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidinio y también 0,36 ml de diisopropilamina. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El medio de reacción se lava con 20 ml de ácido cítrico al 5% y se extrae con 20 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se lava con 20 ml de una disolución 1M de hidróxido de sodio, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar los disolventes, el producto crudo se cromatografía en gel de sílice. Se obtienen 1,23 g de éster bencilico del ácido {(R)-1-bencil-2-[4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}carbámico.

b) *(R)-2-Amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona*

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disuelven 1,23 g de éster bencílico del ácido {(R)-1-bencil-2-[4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}carbámico en 15 ml de metanol y también 15 ml de acetato de etilo en presencia de 0,25 g de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra. El residuo se cromatografía en gel de sílice (95/5 diclorometano/metanol). Se obtienen 0,625 g de (R)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona. Rendimiento = 64%.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 0,6 (m, 1H); 1,09 (m, 1H); 1,30-1,75 (m, 5H); 2,56-2,97 (m, 4 H); 3,94 (m, 2H); 4,51 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H); 6,11 (m, 1H); 6,24 (m, 1H); 6,57 y 6,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,18-7,40 (m, 5H); 8,97 (s, 1H); 9,11 y 9,15 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): (impedimento de rotación) 31,6, 32,3, 31,1, 34,6, 42,0, 42,2, 42,7, 45,3, 45,6, 51,3, 51,6, 102,3, 105,9, 121,9, 126,0, 126,7, 127,9, 128,1, 129,4, 138,5, 155,0, 156,0, 172,6.

EJEMPLO 27: 1-[4-(2,4-Dihidroxifenil)piperidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona

De una manera análoga al Ejemplo 11c, pero usando cloruro de 3-fenilpropionilo, se obtiene 1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,33 (m, 2H); 1,63 (m, 2H); 2,50-2,70 (m, 3H); 2,80-3,0 (m, 4 H); 3,92 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H); 4,53 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y 2,4 Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,15-7,29 (m, 5H); 8,97 (s, 1H); 9,11 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 30,9, 31,6, 32,2, 33,9, 34,5, 42,0, 45,8, 102,4, 106,0, 122,1, 125,8, 126,7, 128,2, 128,4, 141,5, 155,2, 156,1, 169,5.

EJEMPLO 28: 2-Fluorobencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de 2-fluorobencilo, se obtiene 2-fluorobencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,40 (m, 2 H); 1,63 (m, 2H); 2,76 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,84 (m, 1H); 4,02 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,28 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y 2,4 Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,73 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,03 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H); 7,16 (m, 2H); 7,28 (m, 2H); 8,96 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 31,7, 34,7, 37,0, 44,4, 102,4, 106,0, 114,7, 122,4, 124,1, 126,7, 127,7, 128,2, 129,0, 155,2, 156,0, 157,2, 158,6, 161,0.

EJEMPLO 29: 3-Fluorobencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de 3-fluorobencilo, se obtiene 3-fluorobencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,38 (m, 2H); 1,63 (m, 2H); 2,73 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,86 (m, 1H); 4,04 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,23 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y 2,4 Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,06 (m, 4H); 7,34 (m, 1H); 8,96 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 31,8, 24,7, 43,1, 44,5, 102,5, 106,1, 113,0 y 113,2, 113,5 y 113,7, 122,5, 123,0, 126,8, 130,0, 144,6, 155,3, 156,1, 157,3.

EJEMPLO 30: 4-Fluorobencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de 4-fluorobencilo, se obtiene 4-fluorobencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,38 (m, 2H); 1,63 (m, 2H); 2,71 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,84 (m, 1H); 4,04 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,21 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y 2,4 Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,05 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H); 7,13 (m, 2H); 7,28 (m, 2H); 8,96 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 31,7, 34,7, 42,8, 44,4, 102,4, 106,0, 114,7, 122,4, 126,7, 128,8, 137,4, 155,2, 156,0, 157,2, 159,7 y 162,1.

EJEMPLO 31: Bencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de bencilo, se obtiene bencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,41 (m, 2H); 1,63 (m, 2H); 2,72 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,85 (m, 1H); 4,02 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,24 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y 2,4 Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,05 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H); 7,24 (m, 5H); 7,28 (m, 2H); 8,96 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 31,7, 34,7, 43,5, 44,4, 102,4, 106,0, 122,4, 126,3, 126,7, 126,9, 128,0, 141,2, 155,2, 156,0, 157,3.

EJEMPLO 32: 2-Metilbencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

5 De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de 2-metilbencilo, se obtiene 2-metilbencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,40 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 2,73 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,85 (m, 1H); 4,10 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,22 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,90 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H); 7,09-7,20 (m, 4H); 7,28 (m, 2H); 9 (bs, 1H); 9,12 (bs, 1H).

10 **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** 18,6, 31,8, 34,7, 41,4, 44,5, 102,4, 106,0, 122,4, 125,5, 126,2, 126,7, 126,9, 129,6, 135,0, 138,7, 155,2, 156,0, 157,3.

EJEMPLO 33: 3-Metilbencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de 3-metilbencilo, se obtiene 3-metilbencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

15 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,40 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,72 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,86 (m, 1H); 4,02 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,20 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,00-7,06 (m, 4H); 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 8,99 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 21,0, 31,7, 34,7, 43,4, 44,5, 102,4, 106,0, 122,5, 124,1, 126,7, 126,9, 127,6, 127,9, 136,9, 141,1, 155,2, 156,0, 157,3.

EJEMPLO 34: 4-Metilbencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

20 De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de 4-metilbencilo, se obtiene 4-metilbencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,41 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 2,71 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,84 (m, 1H); 4,08 (d, $J = 12$ Hz, 2H); 4,19 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,99 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H); 7,12 (2d, $J = 8$ Hz, 4H); 8,96 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

25 **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** 20,8, 31,9, 34,9, 43,4, 44,6, 102,6, 106,2, 122,7, 126,9, 127,2, 128,7, 135,4, 138,4, 155,4, 156,3, 157,5.

EJEMPLO 35: 2-Metoxibencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de 2-metoxibencilo, se obtiene 2-metoxibencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

30 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,41 (m, 2H); 1,63 (m, 2H); 2,74 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,86 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,11 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,22 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,79-6,95 (m, 4H); 7,13-7,22 (m, 2H); 9,00 (bs, 1H); 9,14 (bs, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 31,7, 34,7, 38,3, 44,5, 55,2, 102,4, 106,0, 110,1, 119,9, 122,5, 126,7, 126,9, 127,3, 128,6, 155,2, 156,1, 156,3, 157,4.

35 **EJEMPLO 36: 3-Metoxibencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico**

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de 3-metoxibencilo, se obtiene 3-metoxibencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

40 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,41 (m, 2H); 1,63 (m, 2H); 2,72 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,86 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,09 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,21 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,79 (m, 4H); 7,03 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H); 7,22 (t, $J = 8$ Hz, 1H); 9,02 (bs, 1H); 9,10 (bs, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 31,7, 34,7, 43,4, 44,5, 54,9, 102,4, 106,0, 111,6, 112,6, 119,1, 122,5, 126,7, 129,0, 142,9, 155,2, 156,0, 157,3, 159,2.

EJEMPLO 37: 4-Metoxibencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

45 De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando isocianato de 4-metoxibencilo, se obtiene 4-metoxibencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,41 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 2,70 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,84 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,08 (d, $J = 12$ Hz, 2H); 4,16 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,12 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H); 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 9,06 (s, 2H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 31,7, 34,7, 42,9, 44,4, 55,0, 102,4, 106,0, 113,4, 122,4, 126,7, 128,3, 133,2, 155,2, 156,1, 157,3, 157,9.

EJEMPLO 38: ((S)-1-p-Toliletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

5 De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando ((S)-1-isocianatoetil)-4-metilbenceno, se obtiene ((S)-1-p-toliletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,35 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); 1,38 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 2,67 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,83 (m, 1H); 4,11 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,84 (m, 1H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,09 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,20 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 8,96 (s, 1H); 9,12 (s, 1H).

10 **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** 18,5, 20,6, 22,9, 31,8, 34,7, 44,4, 49,0, 102,4, 106,0, 122,5, 125,8, 126,7, 128,5, 135,0, 143,2, 155,2, 156,0, 156,6.

EJEMPLO 39: [(S)-1-(4-Fluorofenil)etil]amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando 1-fluoro-4-((S)-1-isocianatoetil)benceno, se obtiene [(S)-1-(4-fluorofenil)etil]amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

15 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,35 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); 1,38 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 2,67 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,83 (m, 1H); 4,09 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,84 (m, 1H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,09 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,35 (m, 2H); 8,96 (s, 1H); 9,12 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 22,8, 31,7, 34,7, 44,4, 48,7, 102,4, 106,0, 114,5, 122,4, 126,7, 127,8, 142,4, 155,2, 156,0, 156,5, 160,7 (d, $J = 241$ Hz).

EJEMPLO 40: (S)-Indan-1-ilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

20 De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando (S)-1-isocianatoindano, se obtiene (S)-indan-1-ilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,38 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,86 (m, 1H); 2,36 (m, 1H); 2,68-2,93 (m, 5H); 4,13 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 5,23 (m, 1H); 6,14 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,71 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,20 (m, 4H); 9,07 (bs, 2H).

25 **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** 29,6, 31,7, 33,2, 34,7, 44,5, 55,3, 102,4, 106,0, 122,5, 123,9, 124,3, 126,1, 126,7, 126,9, 142,6, 145,4, 155,2, 156,0, 157,4.

EJEMPLO 41: ((S)-1-Naftalen-1-iletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando 1-((S)-1-isocianatoetil)naftaleno, se obtiene ((S)-1-naftalen-1-iletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

30 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,37 (m, 2H); 1,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); 1,62 (m, 2H); 2,70 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,84 (m, 1H); 4,14 (t, $J = 12$ Hz, 2H); 5,66 (m, 1H); 6,13 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,91 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,53 (m, 4H); 7,79 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,93 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 8,16 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 8,97 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

35 **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** 22,0, 31,7, 34,6, 44,6, 45,5, 102,4, 106,0, 122,2, 122,5, 123,3, 125,3, 125,4, 125,9, 126,7, 126,7, 128,5, 130,4, 133,3, 141,8, 155,2, 156,0, 156,5.

EJEMPLO 42: ((S)-1-Naftalen-2-iletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

De una manera análoga al Ejemplo 23a, pero usando (S)-1-naftalen-2-iletilamina, y repitiendo la secuencia 23b y 23c, se obtiene ((S)-1-naftalen-2-iletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

40 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,35 (m, 2H); 1,46 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); 1,62 (m, 2H); 2,70 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,85 (m, 1H); 4,14 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H); 5,01 (m, 1H); 6,13 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,43-7,50 (m, 3H); 7,77 (s, 1H); 7,85 (m, 3H); 8,97 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 22,6, 31,2, 34,6, 44,5, 49,5, 102,4, 106,0, 122,5, 123,8, 125,1, 125,3, 125,9, 126,7, 127,4, 127,5, 131,9, 132,8, 143,8, 155,2, 156,0, 156,7.

EJEMPLO 43: [(S)-1-(4-Metoxifenil)etil]amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

45 De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando 1-((S)-1-isocianatoetil)-4-metoxibenceno, se obtiene [(S)-1-(4-metoxifenil)etil]amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,33 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); 1,38 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 2,66 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,83 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,06 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,79 (m, 1H); 6,13 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H);

6,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 8,96 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): 22,9, 31,7, 34,7, 44,4, 48,6, 55,0, 102,4, 106,0, 113,3, 122,5, 126,7, 127,0, 138,2, 155,2, 156,0, 156,6, 157,7.

5 **EJEMPLO 44: [(S)-1-(3-Metoxifenil)etil]amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico**

De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando 1-((S)-1-isocianatoetil)-3-metoxibenceno, se obtiene [(S)-1-(3-metoxifenil)etil]amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.

10 **^1H RMN (DMSO, 400 MHz):** 1,33 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); 1,38 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 2,68 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,84 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,10 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,81 (m, 1H); 6,13 (dd, $J = 8,4$ y $2,4$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,70-6,79 (m, 5H); 7,20 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,96 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): 22,9, 31,8, 34,6, 44,4, 49,3, 54,9, 102,4, 106,0, 111,3, 111,8, 118,2, 122,5, 126,7, 129,0, 148,0, 155,2, 156,0, 156,7, 159,1.

15 **EJEMPLO 45: (S)-2-Amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona**

De una manera análoga al Ejemplo 26, pero usando Z-D-fenilalanina, se obtiene (S)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona.

15 **^1H RMN (DMSO, 400 MHz):** 0,6 (m, 1H); 1,09 (m, 1H); 1,30-1,75 (m, 5H); 2,56-2,97 (m, 4H); 3,94 (m, 2H); 4,51 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H); 6,11 (m, 1H); 6,24 (m, 1H); 6,57 y 6,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,18-7,40 (m, 5H); 8,97 (s, 1H); 9,11 y 9,15 (s, 1H).

20 **^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz):** (impedimento de rotación) 31,6, 32,3, 31,1, 34,6, 42,0, 42,2, 42,7, 45,3, 45,6, 51,3, 51,6, 102,3, 105,9, 121,9, 126,0, 126,7, 127,9, 128,1, 129,4, 138,5, 155,0, 156,0, 172,6.

20 **EJEMPLO 46: ((S)-1-Feniletil)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico**

a) 1,5-Bis(benciloxi)-2-fluoro-4-nitrobenceno

25 Se añaden 2,82 g (70,6 mmoles, 2,5 eq) de hidruro de sodio al 60% a una disolución de 7,6 g (70,6 mmoles, 2,5 eq) de alcohol bencilico en 100 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 1/2 horas y se añaden gota a gota 5,0 g (28,2 mmoles, 1 eq) de 1,2,4-trifluoro-5-nitrobenceno en disolución en 50 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se pone a reflujo durante 3 horas. El medio de reacción se trata con 150 ml de ácido clorhídrico 1M y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se cromatografía en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con 90/10 heptano/acetato de etilo. Se obtienen 1,68 g de 1,5-bis(benciloxi)-2-fluoro-4-nitrobenceno. Rendimiento = 17%.

b) 1,5-Bis(benciloxi)-2-fluoro-4-aminobenceno

35 Se añaden 508 mg (9,5 mmoles, 2 eq) de cloruro de amonio, seguido de 2,23 g (34,2 mmoles, 7,2 eq) de polvo de cinc, a una disolución de 1,68 g (4,75 mmoles, 1 eq) de 1,5-bis(benciloxi)-2-fluoro-4-nitrobenceno en 50 ml de agua. El medio de reacción se pone a reflujo durante 4 horas. El medio de reacción enfriado se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se cromatografía en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con 85/15 heptano/acetato de etilo. Se obtienen 930 mg de 1,5-bis(benciloxi)-2-fluoro-4-aminobenceno. Rendimiento = 61%.

c) 1,5-Bis(benciloxi)-2-fluoro-4-yodobenceno

40 Se añaden 7 ml de ácido clorhídrico 6M a una disolución de 3,20 g (9,9 mmoles, 1 eq) de 1,5-bis(benciloxi)-2-fluoro-4-aminobenceno en 40 ml de N,N-dimetilformamida, enfriada hasta 0°C . Se añaden 683 mg (9,9 mmoles, 1 eq) de nitrato de sodio en disolución en 7 ml de agua y el medio de reacción se agita a 0°C durante 1 hora. Se añaden 1,64 g (9,9 mmoles, 1 eq) de yoduro de potasio en disolución en 8 ml de agua, seguido de 190 mg (1,0 mmol, 0,1 eq) de yoduro de cobre, y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche. El medio de reacción se trata con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se cromatografía en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con 75/25 heptano/diclorometano. Se obtienen 3,59 g de 1,5-bis(benciloxi)-2-fluoro-4-yodobenceno. Rendimiento = 68%.

d) Éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina-1-carboxílico

50 Se añaden 4,0 ml (9,9 mmoles, 1,2 eq) de 2,5M n-butillitio en hexano a una disolución de 3,59 g (8,26 mmoles, 1 eq) de 1,5-bis(benciloxi)-2-fluoro-4-yodobenceno en 40 ml de tetrahidrofurano, enfriada hasta -70°C . El medio de reacción se agita a -70°C durante 25 minutos y se añaden 1,97 g (9,9 mmoles, 1,2 eq) de 1-boc-4-piperidona en

disolución en 20 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se agita a -70°C durante 1 hora y se deja que vuelva a temperatura ambiente toda la noche. Se añaden 30 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio, a la que se han añadido 4 ml de ácido clorhídrico 2M, al medio de reacción, que se agita durante 20 minutos y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, y se evaporan. El residuo se

5 cromatografía en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con 95/5 heptano/acetato de etilo y 75/25 heptano/acetato de etilo (con 0,1% de TEA). Se obtienen 860 mg de una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina-1-carboxílico (25%) y de 1-boc-4-piperidona en la forma de un aceite amarillo que cristaliza. Rendimiento = 5%.

e) *Éster terc-butílico del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico*

10 Una mezcla de 860 mg (0,42 mmoles, 1 eq) de éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina-1-carboxílico al 35% en 10 ml de acetato de etilo, en presencia de 200 mg de paladio sobre carbón al 10%, se agita a temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de 5 bares durante 17 horas. Se añaden 5 ml de metanol y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de 5 bares durante 29 horas. El medio de reacción se filtra a través de papel de filtro y el filtrado se evapora. El residuo se

15 cromatografía en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con 60/40 heptano/acetato de etilo. Se obtienen 192 mg de éster terc-butílico del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico. Rendimiento = 100%.

f) *Éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina-1-carboxílico*

20 Se añaden 241 mg (1,74 mmoles, 3 eq) de carbonato de potasio (325 mesh) a una disolución de 181 mg (0,58 mmoles, 1 eq) de éster terc-butílico del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico en 3 ml de acetona. Se añaden gota a gota 152 μl (1,28 mmoles, 2,2 eq) de bromuro de bencilo. El medio de reacción se calienta a 50°C durante 20 horas. El disolvente se elimina por evaporación y el residuo se recoge con una mezcla agua/acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinan, se lavan con una disolución de hidrógeno carbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se cromatografía en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con 85/15 heptano/acetato de etilo. Se obtienen 188 mg de éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina-1-carboxílico. Rendimiento = 66%.

25 sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se cromatografía en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con 85/15 heptano/acetato de etilo. Se obtienen 188 mg de éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina-1-carboxílico. Rendimiento = 66%.

g) *4-(2,4-Bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina*

30 Se añaden 280 μl (3,7 mmoles, 10 eq) de ácido trifluoroacético a una disolución de 184 mg (0,37 mmoles, 1 eq) de éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina-1-carboxílico en 3 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El medio de reacción se trata con 10 ml de agua y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una disolución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. Se obtienen 150 mg de 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina. Rendimiento = 100%.

35 evaporan. Se obtienen 150 mg de 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina. Rendimiento = 100%.

h) *((S)-1-Feniletil)amida del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina-1-carboxílico*

40 Se añaden 65 μl (0,45 mmoles, 1,2 eq) de isocianato de (S)-(-)-feniletilo a una disolución de 147 mg (0,37 mmoles, 1 eq) de 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina en 3 ml de tetrahidrofurano en presencia de 64 μl (0,37 mmoles, 1 eq) de dimetiletilamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se para añadiendo 5 ml de agua, y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se elimina por evaporación y el residuo se cromatografía en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con 60/40 heptano/acetato de etilo. Se obtienen 178 mg de fenilamida del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina-1-carboxílico. Rendimiento = 89%.

40 para añadiendo 5 ml de agua, y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se elimina por evaporación y el residuo se cromatografía en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con 60/40 heptano/acetato de etilo. Se obtienen 178 mg de fenilamida del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina-1-carboxílico. Rendimiento = 89%.

i) *((S)-1-Feniletil)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico*

45 Una mezcla de 174 mg (0,32 mmoles, 1 eq) de fenilamida del ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-fluorofenil)piperidina-1-carboxílico en 1 ml de acetato de etilo y de 2 ml de metanol en presencia de 51 mg (30% en masa) de paladio sobre carbón al 10% se agita a temperatura ambiente bajo una presión atmosférica de hidrógeno durante 8 horas. El medio de reacción se filtra a través de papel de filtro y el filtrado se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con 30/70 heptano/acetato de etilo. Se obtienen 83 mg de ((S)-1-feniletil)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico. Rendimiento = 72%.

50 del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico. Rendimiento = 72%.

^1H RMN (DMSO, 400 MHz): 1,35-1,45 (m, 5H); 1,53 (m, 2H); 2,67 (t, $J = 13$ Hz, 2H); 2,83 (m, 1H); 4,11 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 4,83 (m, 1H); 6,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,73 (m, 2H); 7,14-7,40 (m, 5H); 9,11 (s, 1H); 9,40 (s, 1H).

^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): 23,0, 31,6, 34,6, 44,2, 49,3, 104,5, 113,3 (d, $J = 19$ Hz), 122,4, (d, $J = 5$ Hz), 125,9, 126,1, 127,9, 142,4, 144,6 (d, $J = 228$ Hz), 146,3, 150,4, 155,5.

55 **EJEMPLO 47: (R)-1-[4-(2,4-Dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-feniletanona**

De una manera análoga al Ejemplo 26, pero usando ácido (R)-hidroxifenilacético, se obtiene (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-feniletanona.

5 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** (impedimento de rotación) 0,6 (m, 0,5H); 1,30-1,70 (m, 3,5H); 2,5-3 (m, 2H); 4,0 (m, 1H); 4,51 (m, 1H); 5,37-5,57 (m, 2H); 6,07 (m, 1H); 6,24 (m, 1H); 6,48 y 6,72 (2d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,29-7,38 (m, 5H); 8,98 (2s, 1H); 9,11 (2s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): (impedimento de rotación) 30,9 y 31,4, 31,5 y 31,9, 34,1 y 34,4, 42,9, 45,2, 71,1, 102,4, 105,9, 121,8, 126,3, 126,4, 126,9, 127,5, 128,1, 128,3, 128,4, 128,9, 140,5, 155,1, 156,1, 170,0.

EJEMPLO 48: (S)-1-[4-(2,4-Dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-feniletanona

10 De una manera análoga al Ejemplo 26, pero usando ácido (S)-hidroxifenilacético, se obtiene (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-feniletanona.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): (impedimento de rotación) 0,6 (m, 0,5H); 1,30-1,70 (m, 3,5H); 2,5-3 (m, 2H); 4,0 (m, 1H); 4,51 (m, 1H); 5,37-5,57 (m, 2H); 6,07 (m, 1H); 6,24 (m, 1H); 6,48 y 6,72 (2d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,29-7,38 (m, 5H); 8,98 (2s, 1H); 9,11 (2s, 1H).

15 **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** (impedimento de rotación) 30,9 y 31,4, 31,5 y 31,9, 34,1 y 34,4, 42,9, 45,2, 71,1, 102,4, 105,9, 121,8, 126,3, 126,4, 126,9, 127,5, 128,1, 128,3, 128,4, 128,9, 140,5, 155,1, 156,1, 170,0.

EJEMPLO 49: (R)-1-[4-(2,4-Dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-fenilpropan-1-ona

De una manera análoga al Ejemplo 26, pero usando ácido (R)-2-hidroxi-3-fenilpropiónico, se obtiene (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-fenilpropan-1-ona.

20 **¹H RMN (DMSO, 400 MHz):** (impedimento de rotación) 1,04-1,70 (m, 4H); 2,50-3,34 (m, 5H); 4,02 (m, 1H); 4,52 (m, 2H); 4,97 (m, 1H); 6,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 6,25 (m, 1H); 6,67 y 6,782 (2d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,14-7,28 (m, 5H); 8,97 (2s, 1H); 9,15 (2s, 1H).

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): (impedimento de rotación) 31,6 y 31,7, 34,5 y 34,7, 40,3 y 40,6, 42,5, 45,6, 68,6 y 68,9, 102,5, 106,1, 122,1, 126,1, 126,8, 128,1, 129,6, 138,1 y 138,4, 155,3, 156,2, 171,0.

EJEMPLO 50: (S)-1-[4-(2,4-Dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-fenilpropan-1-ona

25 De una manera análoga al Ejemplo 26, pero usando ácido (S)-2-hidroxi-3-fenilpropiónico, se obtiene (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-fenilpropan-1-ona.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): (impedimento de rotación) 1,04-1,70 (m, 4H); 2,50-3,34 (m, 5H); 4,02 (m, 1H); 4,52 (m, 2H); 4,97 (m, 1H); 6,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 6,25 (m, 1H); 6,67 y 6,782 (2d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,14-7,28 (m, 5H); 8,97 (2s, 1H); 9,15 (2s, 1H).

30 **¹³C RMN (DMSO, 100 MHz):** (impedimento de rotación) 31,6 y 31,7, 34,5 y 34,7, 40,3 y 40,6, 42,5, 45,6, 68,6 y 68,9, 102,5, 106,1, 122,1, 126,1, 126,8, 128,1, 129,6, 138,1 y 138,4, 155,3, 156,2, 171,0.

EJEMPLO 51: Ensayo de inhibición de la actividad tirosinasa

35 La actividad de los inhibidores se mide usando un lisado de células B16F1 (línea de melanoma murino). En presencia del sustrato L-tirosina, la tirosinasa presente en estas células cataliza la hidroxilación de L-tirosina para proporcionar L-DOPA y después la oxidación de L-DOPA para proporcionar dopaquinona. En presencia de MBTH (3-metil-2-benzotiazolinona hidrazona), se atrapa la dopaquinona de manera que forma un complejo rosa que absorbe a 520 nm.

40 Las células B16F1 se cultivan en medio DMEM + 10% suero fetal de ternera + 10^{-9} M α -MSH durante 4 días a 37⁰C con 7% CO₂. Se tratan con tripsina, se lavan en PBS, se cuentan y se sedimentan. El sedimento se recoge a 10⁷ células /ml en tampón de lisis (10 mM fosfato de sodio, pH 6,8 - 1% Igepal) y la suspensión se trata con ultrasonidos durante 10 segundos. Después de centrifugar durante 30 minutos a 4.000 rpm, el sobrenadante obtenido constituye el lisado celular usado como fuente de tirosinasa en el ensayo enzimático.

Los ensayos se llevan a cabo en duplicado en placas de 384 pocillos en un volumen total de 50 μ l. Cada pocillo contiene:

45 - 40 μ l de disolución que contiene 1,25 mM L-tirosina, 6,25 μ M L-DOPA (cofactor) y 3,75 mM MBTH en tampón B (62,25 mM fosfato de sodio, pH 6,8 - 2,5% dimetilformamida),

- 5 μ l de inhibidor diluido en DMSO,

- 5 μ l de lisado celular diluido hasta 1/2 en tampón 50 mM Tris HCl, pH 7,5.

La placa se incuba a 37°C y se lleva a cabo una lectura espectrofotométrica a 520 nm después de 6 horas de incubación. Con el fin de evitar cualquier absorción posible de los productos, el sistema usa absorbancia corregida (absorbancia a tiempo 6 h - absorbancia a tiempo cero).

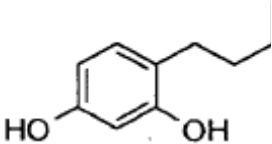
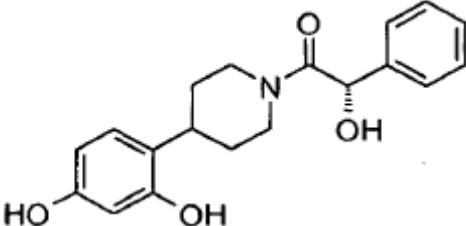
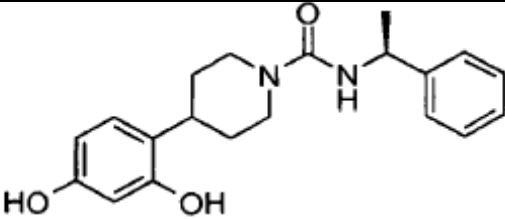
- 5 Los inhibidores se ensayan en términos de respuesta a la dosis de manera que se calcula una CI_{50} (dosis que inhibe el 50% de la actividad enzimática).

Se añaden a cada experimento varios controles internos:

- control para 100% de actividad: los 5 μ l de inhibidor se reemplazan por 5 μ l de DMSO,
- control para 50% de actividad: los 5 μ l de inhibidor se reemplazan por 5 μ l de feniltiourea a 300 μ M en DMSO,
- control para 0% de actividad: el sustrato L-tirosina se reemplaza por tampón B.

- 10 Los resultados obtenidos para los compuestos de la invención se muestran en la Tabla A:

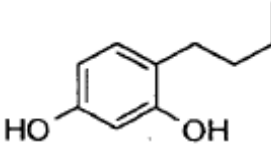
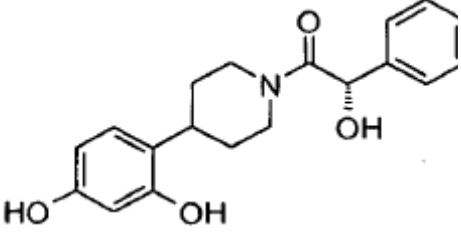
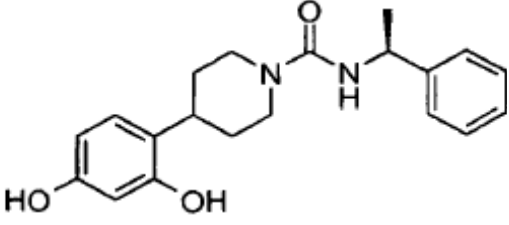
Tabla A

Nombre	Estructura	Tirosina hidroxilasa/Dopa oxidasa CI_{50} (μ M)
4-Butilresorcinol (Rucinol)		3
Compuesto 48		0,2
Compuesto 24		0,15

EJEMPLO 52: Ensayo de inhibición de la melanogénesis

- 15 La inhibición de la melanogénesis se mide en células de melanoma humano MNT1 según un protocolo adaptado de Reigner et al., Cell Mol Biol (1999) 45: 969-980. El ensayo se basa en la incorporación concomitante de 2 marcadores radiomarcados: 14 C-tiouracilo se incorpora en la melanina recién sintetizada y refleja la melanogénesis, mientras 3 H-leucina se incorpora en las proteínas y refleja la viabilidad celular y, consecuentemente, la toxicidad de los compuestos ensayados.
- 20 Las células MNT1 se siembran en placas de 96 pocillos en presencia de los compuestos de ensayo y de los radioisótopos. Después de incubar durante 24 h a 37°C, las células se lavan y se mide la cantidad de los 2 radioisótopos. Los compuestos de ensayo se evalúan en términos de respuesta a la dosis con el fin de calcular una CI_{50} para la inhibición de la melanogénesis tomando como base la incorporación de 14 C que se estandariza mediante la incorporación de 3 H. También se calcula una CI_{50} para la toxicidad celular tomando como base la incorporación de 3 H.
- 25

Este ensayo posibilita, por lo tanto, distinguir los productos que inhiben específicamente la melanogénesis de aquellos que son citotóxicos para los melanocitos.

Nombre	Fórmula	Cl ₅₀ melanogénesis	Cl ₅₀ toxicidad
4-Butilresorcinol (Rucinol)		15 µM	55 µM
Compuesto 48		0,7 µM	> 999 µM
Compuesto 24		0,3 µM	> 999 µM

EJEMPLO 53: Formulaciones

Este ejemplo ilustra varias formulaciones basadas en los compuestos según la invención.

5 TÓPICAMENTE

(a) Pomada

- Compuesto 16 0,020 g
- Miristato de isopropilo 81,700 g
- Gelatina líquida de petróleo 9,100 g

10 - Sílice (Aerosil 200) 9,180 g

(b) Pomada

- Compuesto 6 0,300 g
- Gelatina blanca de petróleo,
grado farmacéutico cs 100 g

15 (c) Crema agua en aceite no iónica

- Compuesto 16 0,100 g
- Mezcla de alcoholes de lanolina emulsivos, de
ceras y de aceites (Eucerina anhidra) 39,900 g

- para-Hidroxibenzoato de metilo 0,075 g

20 - para-Hidroxibenzoato de propilo 0,075 g

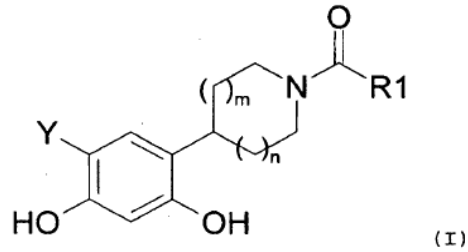
- Agua desmineralizada estéril cs 100 g

ES 2 536 072 T3

	(d) Loción	
	- Compuesto 6	0,100 g
	- Polietilen glicol (PEG 400)	69,900 g
	- Etanol al 95%	30,000 g
5	(e) Pomada hidrofóbica	
	- Compuesto 22	0,300 g
	- Miristato de isopropilo	36,400 g
	- Aceite de silicona (Rhodorsil 47 V 300)	36,400 g
	- Cera de abeja	13,600 g
10	- Aceite de silicona (Abil 300,000 cst)	cs 100 g
	(f) Crema aceite en agua no iónica	
	- Compuesto 4	1,000 g
	- Alcohol cetílico	4,000 g
	- Monoestearato de glicerilo	2,500 g
15	- Estearato de PEG 50	2,500 g
	- Manteca de karité	9,200 g
	- Propilen glicol	2,000 g
	- para-Hidroxibenzoato de metilo	0,075 g
	- para-Hidroxibenzoato de propilo	0,075 g
20	- Agua desmineralizada estéril	cs 100 g

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (i) siguiente:



en la que:

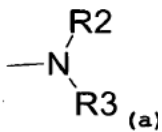
5 R1 representa:

- un radical alquilo C₁-C₅,
- un radical cicloalquilo C₃-C₆,
- un radical arilo,
- un radical arilo sustituido,

10 - un radical aralquilo,

- un radical alcoxi C₁-C₅,

- un radical amino correspondiente a la estructura (a):



en la que R2 representa:

15 - un hidrógeno.

- un radical alquilo C₁-C₅,

- un radical cicloalquilo C₃-C₆,

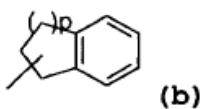
- un radical arilo,

- un radical arilo sustituido,

20 - un radical piridilo,

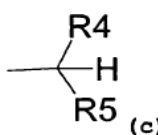
- un radical aralquilo,

- un radical correspondiente a la estructura (b):



25 en la que p puede tener el valor 1 ó 2,

- un radical correspondiente a la estructura (c):



en la que R4 representa:

- un radical carboximetilo -COOCH₃ o carboxietilo -COOEt,
- un radical alquilo C₁-C₃,

5 - un hidrógeno,

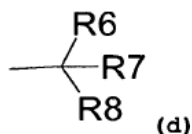
y R5 representa:

- un radical arilo sustituido o no sustituido,
- un radical cicloalquilo C₃-C₆,
- un piridilo,

10 y R3 representa:

- un hidrógeno.
- un radical alquilo C₁-C₅;

o R1 también puede representar un radical correspondiente a la estructura (d):



15 en la que R6 representa:

- un hidrógeno,
- un radical alquilo C₁-C₅,
- un radical cicloalquilo C₃-C₆,
- un radical arilo,

20 - un radical arilo sustituido,

- un radical piridilo,
- un radical aralquilo,

R7 representa:

- un hidrógeno,

25 - un radical alquilo C₁-C₅,

y R8 representa:

- un hidrógeno,
- un hidroxilo,
- un radical amino,

30 - un radical alcoxi C₁-C₃;

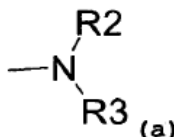
Y representa un hidrógeno o un flúor, y m y n pueden tener el valor 0, 1 ó 2, y también las sales de los compuestos de fórmula (I), y formas enantioméricas de éstos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque está en la forma de una sal formada con una base elegida de bases orgánicas y bases inorgánicas.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque está en la forma de un hidrato o de un solvato.

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque:

5 - R1 representa un radical aralquilo o un radical amino correspondiente a la estructura (a):

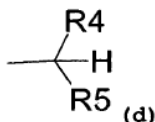


en la que R2 representa:

- un radical alquilo C₁-C₅,

. un radical aralquilo o

10 - un radical correspondiente a la estructura (d):



en la que R4 representa:

- un radical carboximetilo -COOCH₃ o carboxietilo -COOEt,

- un radical alquilo C₁-C₃,

15 y R5 representa:

- un radical arilo sustituido o no sustituido,

y R3 representa un hidrógeno,

- Y representa un átomo de hidrógeno o un flúor,

- m= 1 y n= 1,

20 y también las sales de estos compuestos de fórmula general (I), y formas enantioméricas de éstos.

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se elige del grupo constituido por:

1: éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)azetidina-1-carboxílico

2: [3-(2,4-dihidroxifenil)azetidina-1-il]fenil-metanona

3: pentilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)azetidina-1-carboxílico

25 4: éster terc-butílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico

5: éster isobutílico del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico

6: ciclohexilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico

7: fenilamida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico

8: (4-fluorofenil)amida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico

30 9: (4-trifluorometilfenil)amida del ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)pirrolidina-1-carboxílico

10: éster etílico del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

11: [4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-il]fenil-metanona

12: butilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico

- 13: propilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 14: 1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]butan-1-ona
- 15: 1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona
- 16: fenilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 5 17: (4-fluorofenil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 18: p-tolilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 19: fenetilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 20: (3-fluorofenil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 21: ((R)-1-feniletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 10 22: metilfenilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 23: piridin-2-ilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 24: ((S)-1-feniletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 25: ((S)-1-fenilpropil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 26: (R)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona
- 15 27: 1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona
- 28: 2-fluorobencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 29: 3-fluorobencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 30: 4-fluorobencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 31: bencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 20 32: 2-metilbencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 33: 3-metilbencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 34: 4-metilbencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 35: 2-metoxibencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 36: 3-metoxibencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 25 37: 4-metoxibencilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 38: ((S)-1-p-toliletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 39: [(S)-1-(4-fluorofenil)etil]amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 40: (S)-indan-1-ilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 41: ((S)-1-naftalen-1-iletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 30 42: ((S)-1-nafta1en-2-iletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 43: [(S)-1-(4-metoxifenil)etil]amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 44: [(S)-1-(3-metoxifenil)etil]amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 45: (S)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona
- 46: ((S)-1-feniletil)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 35 47: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-feniletanona
- 48: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-feniletanona
- 49: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-fenilpropan-1-ona

- 50: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-fenilpropan-1-ona
- 51: (R)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)etanona
- 52: (R)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-feniletanona
- 53: (S)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-feniletanona
- 5 54: (R)-2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-(4-trifluorometilfenil)etanona
- 55: 2-amino-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-fenilbutan-1-ona
- 56: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-metoxi-2-feniletanona
- 57: ((S)-1-ciclohexiletíl)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 58: (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 10 59: éster metílico del ácido (R)-{[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carbonil]amino}fenilacético
- 60: (piridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 61: (piridin-4-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 62: bencilamida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 63: butilamida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 15 64: (3-fluorofenil)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 65: fenetilamida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 66: éster metílico del ácido (R)-{[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carbonil]amino}fenilacético
- 67: (S)-indan-1-ilamida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 68: [(S)-1-(4-metoxifenil)etil]amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 20 69: ((S)-1-ciclohexiletíl)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 70: (R)-1-[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-feniletanona
- 71: (S)-1-[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-feniletanona
- 72: (R)-2-amino-1-[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)-piperidin-1-il]-2-feniletanona
- 73: (S)-2-amino-1-[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)-piperidin-1-il]-2-feniletanona
- 25 74: (R)-1-[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
- 75: (S)-1-[4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
- 76: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
- 77: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
- 78: éster metílico del ácido (R)-{[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carbonil]amino}-(4-fluorofenil)acético
- 30 79: éster metílico del ácido (S)-{[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carbonil]amino}-(4-fluorofenil)acético
- 80: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-3-fenilpropan-1-ona
- 81: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-3-fenilpropan-1-ona
- 82: (piridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 83: (piridin-4-ilmetil)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 35 84: ((R)-1-feniletíl)amida del ácido (5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 85: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona
- 86: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona

- 87: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etanona
- 88: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etanona
- 89: (S)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etanona
- 90: (R)-1-[4-(2,4-dihidroxifenil)piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etanona.
- 5 91: ciclohexilmetilamida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 92: ciclohexilmetilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 93: (2-etilbutil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 94: (2-etilbutil)amida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 95: ciclopentilmetilamida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 10 96: ciclopentilmetilamida del ácido 4-(5-fluoro-2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 97: (6-metilpiridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 98: (4-metilpiridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 99: (5-metilpiridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 100: (2-metilpiridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 15 101: (2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 102: (2-piridin-2-iletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 103: (2-piridin-3-iletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico
- 104: (2-piridin-4-iletil)amida del ácido 4-(2,4-dihidroxifenil)piperidina-1-carboxílico.
6. Al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como un medicamento.
- 20 7. Un compuesto según la reivindicación 6, caracterizado porque dicho compuesto tienen una actividad inhibidora de tirosinasa.
8. Un compuesto según la reivindicación 6 ó 7, para uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos pigmentarios.
9. Un compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque los trastornos pigmentarios se eligen de melasma, cloasma, léntigos, léntigo senil, hiperpigmentaciones irregulares relacionadas con el fotoenvejecimiento, pecas, hiperpigmentaciones post-inflamatorias debidas a una abrasión, una quemadura, una cicatriz, dermatosis, una
- 25 10. Uso cosmético de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, para proteger frente a los aspectos dañinos del sol, para prevenir y/o combatir el envejecimiento fotoinducido o cronológico de la piel y apéndices de la
- 30 11. Uso cosmético de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, para proteger frente a los aspectos dañinos del sol, para prevenir y/o combatir el envejecimiento fotoinducido o cronológico de la piel y apéndices de la piel, y para la higiene corporal o del pelo.

Figura 1

