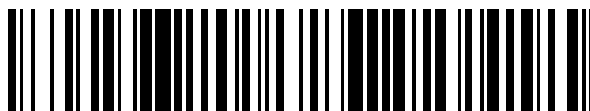


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 065**

51 Int. Cl.:

C07D 295/088 (2006.01)

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 211/68 (2006.01)

C07D 333/16 (2006.01)

C07D 211/14 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2006 E 06744550 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 1874746**

54 Título: **Derivados de 1-N-azacicloalquil-3-fenoxipropano útiles para la preparación de medicamentos psicotrópicos**

30 Prioridad:

29.04.2005 EP 05290950

06.05.2005 US 678243 P

26.08.2005 EP 05291793

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2016

73 Titular/es:

**BIOPROJET (100.0%)
30, RUE DES FRANCS-BOURGEOIS
75003 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**BERTRAND, ISABELLE;
CAPET, MARC;
LECOMTE, JEANNE-MARIE;
LEVOIN, NICOLAS;
LIGNEAU, XAVIER;
POUPARDIN-OLIVIER, OLIVIA;
ROBERT, PHILIPPE;
SCHWARTZ, JEAN-CHARLES y
LABEEUW, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 563 065 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-N-azacicloalquil-3-fenoxipropano útiles para la preparación de medicamentos psicotrópicos.

5 **[0001]** La presente solicitud de patente se refiere a nuevos ligandos del receptor H₃, a su procedimiento de preparación y su uso terapéutico.

10 **[0002]** Los antagonistas de receptor H₃ de histamina son conocidos especialmente por aumentar la síntesis y liberación de histamina cerebral. A través de este mecanismo, inducen un insomnio prolongado, una mejora en los procesos cognitivos, una reducción en la ingesta de alimentos y una normalización de los reflejos vestibulares (Schwartz et al, Physiol Rev., 1991, 71: 1-51).

15 **[0003]** Los agonistas de receptor H₃ de histamina se sabe que inhiben la liberación de varios neurotransmisores incluyendo la histamina, monoaminas y neuropéptidos y de este modo ejercen efectos sedantes e inductores del sueño en el cerebro. En tejidos periféricos, los agonistas de receptor H₃ ejercen a saber actividades antiinflamatorias, antinociceptivas, gastrointestinales, actividades descontracturantes de músculo liso antiselector.

20 **[0004]** Los compuestos antagonistas o agonistas del receptor H₃ conocidos previamente se asemejan a la histamina en que posee un anillo de imidazol en general monosustituido en la posición 4(5) (Ganellin et al, Ars Pharmaceutica, 1995, 36: 3, 455-468; Stark et al., Drug of the Future 1996, 21 (5), 507-520).

25 **[0005]** Numerosas patentes y solicitudes de patentes están dirigidas a compuestos antagonistas y/o agonistas que tienen dicha estructura, en particular EP 197 840, EP 494 010, WO 93/14070, WO 96/29315, WO 92/15 567, WO 93/20061, WO 93/20062, WO 95/11894, US 5 486 526, WO 93/12107, WO 93/12108, WO 95/14007, WO 95/06037, WO 97/29092, EP 680 960, WO 96/38141, WO 96/38142, WO 96/40126.

[0006] En la literatura, Plazzi et al., Eur. J. Med. Chem., 1995, 30, 881, Clitherow et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6 (7), 833-838 (1996) Wolin et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 2157 (1998) se pueden citar también a este respecto.

30 **[0007]** Sin embargo, tales derivados de imidazol pueden mostrar inconvenientes, tales como mala penetración de la barrera hematoencefálica, interacción con proteínas del citocromo P-450 y/o algunas toxicidades hepáticas y oculares.

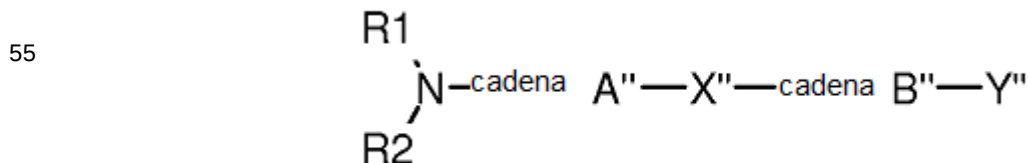
35 **[0008]** Los compuestos neuroactivos conocidos no imidazoles, tales como la betahistina (J-M Arrang et al, Eur J. Pharmacol, 1985, 111: 72-84), fenciclidina (J-M. Arrang et al, Eur J. Pharmacol., 1988, 157: 31-35), dimaprit (J-C Schwartz et al, Agents Actions, 1990, 30: 13-23), clozapina (M. Kathmann et al, Psychopharmacology 1994, 116: 464-468), y sesquiterpenos (M. Takigawa et al., JP 06 345 642 (20 de diciembre 1994)) fueron sugeridos para mostrar antagonismo del receptor H₃ pero todos estos compuestos tienen solamente una potencia muy baja.

40 **[0009]** Estos compuestos eran conocidos previamente como agentes terapéuticos antes del descubrimiento y caracterización del receptor H₃ de histamina, en particular como agentes neuroactivos, por ejemplo como agente neuroléptico (clozapina) o agente psicotomimético (fenciclidina).

45 **[0010]** Cuando se probó en el receptor H₃, se observó que estos compuestos mostraban una potencia mucho más baja que los compuestos que contienen imidazol descritos en las solicitudes de patentes citadas anteriormente.

50 **[0011]** A diferencia de los intentos anteriores, los inventores tuvieron éxito en el desarrollo de potentes ligandos de receptor H₃ que no contienen anillo de imidazol que reducían los inconvenientes mencionados anteriormente. Estos compuestos, su preparación y sus aplicaciones terapéuticas se han descrito en la solicitud de patente internacional WO 00/06254.

[0012] Más específicamente, el documento WO 00/06254 describe, entre otros, compuestos de fórmula (IIa):



[0013] Más en particular, la fórmula (IIa) representa un farmacóforo general que se ejemplifica además ampliamente en la patente mencionada anteriormente.

65 **[0014]** Para uso farmacéutico, es deseable tener compuestos que sean metabólicamente estables. Una forma

general para la metabolización de compuestos aromáticos es la para oxidación. Por lo tanto, es aconsejable centrarse en compuestos que tengan un sustituyente en esta posición.

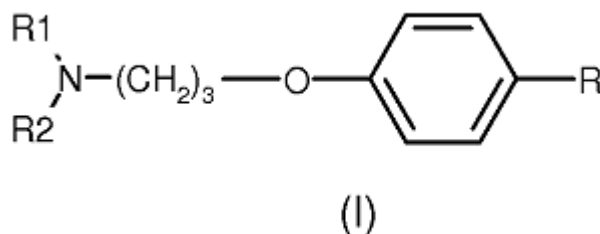
[0015] Sin embargo, los inventores han encontrado que los compuestos de WO 00/06254 que presentan un grupo fenilo para-sustituido generalmente inhiben los citocromos 2D6 o 3A4. Esto es particularmente perjudicial para los productos farmacéuticos ya que estos citocromos están involucrados en la metabolización de xenobióticos y la biotransformación de productos endógenos.

[0016] Sorprendentemente, los inventores han descubierto ahora que algunas modificaciones específicas en estas estructuras proporcionan compuestos que presentan una muy buena afinidad por el receptor H3 humano ($K_i < 10$ nM) junto con una inhibición reducida drástica de los citocromos 2D6 y 3A4. Esto se expresa por una IC_{50} ampliamente por encima del rango micromolar.

[0017] La presente invención se refiere a estos nuevos compuestos que cumplen estos requisitos.

[0018] Además, los compuestos preferidos de la invención muestran una baja actividad HERG. Aquellos que muestra una buena biodisponibilidad son particularmente preferidos.

[0019] Según un primer objeto, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I):



con R1 y R2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que contiene nitrógeno mono o bicíclico saturado;

en la que R es un anillo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más de átomo de halógeno, alquilo C1-C4, O-alquilo C1-C4, OH, NR3R4, en el que el átomo de N del anillo de piridilo puede estar en forma de N-óxido (N^+-O^-), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con un heterociclo o un grupo NR3R4, y

en el que R3, R4 representan independientemente hidrógeno, un alquilo C1-C4 lineal o ramificado o un grupo arilo o tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo o heteroarilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales y/u opcionalmente sustituido con uno o más de átomo de halógeno, alquilo C1-C4, O-alquilo C1-C4, OH;

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.

[0020] En la presente descripción, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que R se elige entre:

a) un anillo seleccionado entre heteroarilo, heterocicloalquilo saturado o parcialmente saturado, o cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de átomo de halógeno, alquilo C1-C4, O-alquilo C1-C4, OH, NR3R4 y/o en el que el heterocicloalquilo o heteroarilo comprenden un átomo de N en el anillo, el átomo de N puede estar en forma de N-Óxido (N^+-O^-), o

se elige entre arilo mono o bicíclico, tal como fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más de átomo de halógeno, alquilo C1-C4, O-alquilo C1-C4, OH, NR3R4, alquenilo C2-C4 o alquinilo C2-C4,

en los que alquilo, alquenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido con un heterociclo, un grupo básico funcional, tal como NR3R4

b) alquilo C1-C4, alquenilo C2-C4 o alquinilo C2-C4 estando cada uno sustituido con uno o más de CN, arilo, cicloalquilo o $-(C=O)_m-NR3R4$, $-O-(alquil)_n$ -heterociclo, en el que $m = 0$ o 1 , $n = 0$ o 1 ,

en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C1-C4, O-alquilo C1-C4, -OH, $-(O)_nX-NR3R4$,

en el que $n = 0$ o 1 , X representa un grupo alquileno, alquenileno, alquinileno,

en el que cicloalquilo es un grupo cicloalquilo saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C1-C4, O-alquilo C1-C4, -OH o $-(alquil)_pNR3R4$ con $p = 0$ o 1 , y

en el que heterociclo es un anillo saturado que contiene N de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4;

c) $CONR7R8$, en el que R7, R8 representan independientemente un alquilo C1-C4 lineal o ramificado;

d) $-C(OH)R5R6$, representando R5 y R6 independientemente, un alquilo C1-C4 lineal o ramificado o alquenilo o alquinilo C2-C4, un grupo arilo o tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo monocíclico saturado o bicíclico saturado o parcialmente insaturado;

e) una grupo fenoxi en la que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, alquilo C1-C4, O-alquilo C1-C4, -OH, NR3R4;

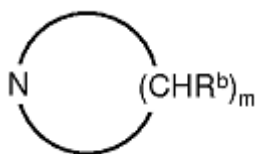
f) un grupo benciloxi en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, alquilo C1-C4, O-alquilo C1-C4, -OH, NR3R4;

g) isopropenilo; y

h) un grupo benzoilo sustituido por uno o más de halógeno, alquilo C1-C4, O-alquilo C1-C4, -OH o NR3R4, en el que R3, R4 son como se definen anteriormente.

[0021] Preferiblemente, en la fórmula general (I):

R1 y R2 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo que contiene nitrógeno mono saturado de fórmula:



con $m = 4$ o 5 , cada R^b es independientemente idéntico o diferente y representa un hidrógeno o un alquilo C1-C4;

R es un anillo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más de átomo de halógeno, alquilo C1-C4, alquilo O-alquilo C1-C4, OH, NR3R4,

en el que el átomo de N del anillo de piridilo puede estar en forma de N-óxido (N^+-O^-),

en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con un heterociclo o un grupo NR3R4, y

en el que R3, R4 representan independientemente hidrógeno, un alquilo C1-C4 lineal o ramificado o un grupo arilo o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo o heteroarilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con uno o más de átomo de halógeno, alquilo C1-C4, O-alquilo C1-C4, OH;

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.

[0022] Más preferiblemente, $m = 5$; Preferiblemente, cuando $m = 4$, cada $R^b = H$.

[0023] Los compuestos preferidos de fórmula (I) se pueden elegir entre:

- 1-[[3-{4-(4-piridil)fenoxi}propil]piperidina,
- *trans*-3,5-dimetil-1-[[3-{4-(4-piridil)fenoxi}propil]piperidina,
- 1-[[3-{4-(3-piridil)fenoxi}propil]piperidina,
- (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina 1-óxido,
- 4-{4-(3-piperidinopropoxi)fenil}piridina 1-óxido,
- 2-metil-4-{4-[3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi]fenil}piridina 1-óxido,
- 2-hidroxi-4-{4-[3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi]fenil}piridina,
- 1-metil-4-{4-[3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi]fenil}piridinio
- 2-(3-piperidinopropoxi)-4-{4-[3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi]fenil}piridina
- 2-metil-4-{4-[3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi]fenil}piridina

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.

[0024] Más particularmente:

- 1-[[3-{4-(4-piridil)fenoxi}propil]piperidina,
- *trans*-3,5-dimetil-1-[[3-{4-(4-piridil)fenoxi}propil]piperidina,
- 1-[[3-{4-(3-piridil)fenoxi}propil]piperidina,
- (3S)-3-metil-1-[[3-{4-(4-piridil)fenoxi}propil]piperidina,
- (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina 1-óxido,

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.

[0025] Aún más particularmente:

- 1-[[3-{4-(4-piridil)fenoxi}propil]piperidina,
- *trans*-3,5-dimetil-1-[[3-{4-(4-piridil)fenoxi}propil]piperidina,
- 1-[[3-{4-(3-piridil)fenoxi}propil]piperidina,
- (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina 1-óxido,

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.

[0026] En particular, los compuestos preferidos son:

- (3S)-3-metil-1-[[3-{4-(4-piridil)fenoxi}propil]piperidina, dioxalato
- (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina 1-óxido, oxalato

(3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina 1-óxido, clorhidrato
 (3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il) propoxi] fenil]piridina 1-óxido, diclorhidrato.

[0027] Tal como se utiliza aquí anteriormente o en lo sucesivo:

- 5 "Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, octilo, nonilo, decilo.
- 10 "Alqueno" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alqueno preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a 4 átomos de carbono en la cadena. Grupos alqueno de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metil-2-butenilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo.
- 15 "Alquino" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquino preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquino de ejemplo incluyen etinilo, propinilo, n-butenilo, 2-butenilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, heptinilo, octinilo y decinilo.
- 20 "Átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente un átomo de flúor y cloro. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo de hidrocarburo no aromático mono- o multicíclico de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono. Los tamaños de anillo preferidos del sistema anular incluyen 5 a 6 átomos en el anillo. Los cicloalquilo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Cicloalquilo multicíclico de ejemplo incluye 1-decalina, norbornilo, adamant-(1- o 2-)ilo.
- 25 "Ariilo" significa un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico de 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. Grupos ariilo de ejemplo incluyen fenilo o naftilo.

[0028] Tal como se utiliza aquí, los términos "heterociclo" o "heterocíclico" se refieren a anillos mono-, bi- o multicíclicos no aromáticos, saturados, parcialmente insaturados o insaturados, estables de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 10 miembros, en el que al menos un miembro del anillo es un heteroátomo. Habitualmente, los heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, selenio, y fósforo. Los heteroátomos preferibles son oxígeno, nitrógeno y azufre.

[0029] Los heterociclos adecuados también se describen en el Handbook of Chemistry and Physics, 76ª Edición, CRC Press, Inc., 1995-1996, páginas 2-25 a 2-26, cuya descripción se incorpora aquí por referencia.

[0030] Los heterociclos no aromático preferidos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxiranilo, tetrahidrofurano, dioxolanilo, tetrahidropirano, dioxanilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piranilo, imidazolinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiopirano, ditianilo, tiomorfolinilo, dihidropirano, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidropirimidinilo, dihidrotiopirano, azepanilo, así como los sistemas fusionados resultantes de la condensación con un grupo fenilo.

[0031] Tal como se utiliza aquí, el término "heteroarilo" o heterociclos aromáticos se refiere a un anillo mono-, bi- o multicíclico no aromático hetero aromático de 5 a 14 miembros, preferiblemente de 5 a 10 miembros. Los ejemplos incluyen pirrolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo, indolilo, quinolinilo, purinilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, benzotiazolilo, furanilo, benzofuranilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, isoquinolilo, benzo-tienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, carbazolilo, bencimidazolilo, isoxazolilo, piridilo N-óxido, así como los sistemas fusionados resultantes de la condensación con un grupo fenilo.

[0032] Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "carbociclo" o "carbocíclico" se refieren a anillos mono-, bi- o multicíclicos no aromáticos estables saturados, parcialmente insaturados o insaturados, de 3 a 14, preferiblemente 5 a 10 miembros. Los carbociclos adecuados también se describen en el Handbook of Chemistry and Physics, 76ª Edición, CRC Press, Inc., 1995-1996, páginas 2-25 a 2-26, cuya descripción se incorpora aquí por referencia.

[0033] Los carbociclos preferidos incluyen, pero no se limitan a cicloalquilos, cicloalquenos o cicloalquinos.

[0034] "Alquilo", "cicloalquilo", "alqueno", "alquino", "arilo", "heteroarilo", "heterociclo" y similares se refieren también a los correspondientes "alqueno", "cicloalqueno", "alqueno", "alquino", "arileno", "heteroarileno", "heterocicleno" y similares que se forman por la eliminación de dos átomos de hidrógeno.

[0035] Tal como se utiliza aquí, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano o un niño humano, que padece, o tiene el potencial de estar afectado con una o más enfermedades y afecciones descritas en este documento.

[0036] Tal como se utiliza en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una

cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz en reducir, eliminar, tratar o controlar los síntomas de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento. El término "controlar" pretende referirse a todos los procesos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención, o parada de la progresión de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad y afección, y se pretende que incluya el tratamiento profiláctico.

[0037] Tal como se utiliza aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

[0038] Tal como se utiliza en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica formando sales ácidas o básicas del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, benzenosulfónico, glucurónico, glucónico, glutámico, benzoico, salicílico, toluenosulfónico, oxálico, fumárico, maleico, y similares. Otras sales de adición incluyen sales de amonio, tales como trometamina, meglumina, epolamina, etc., sales de metales, tales como sodio, potasio, calcio, zinc o magnesio. Se prefieren las sales de clorhidrato y oxalato.

[0039] Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar por reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418 o PH Stahl, CGWermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, 2002, la descripción de la cual se incorporan aquí por referencia.

[0040] Los compuestos de la fórmula general (I) que tiene isómeros geométrica y estereómeros son también una parte de la invención.

[0041] Según un objeto adicional, la presente invención también se refiere al proceso de preparación de los compuestos de fórmula (I).

[0042] Los compuestos y procedimientos de la presente invención se pueden preparar de un número de maneras bien conocidas para los expertos en la técnica. Los compuestos se pueden sintetizar, por ejemplo, por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos a continuación, o variaciones de los mismos tal como se entiende por el experto en la materia. Las modificaciones y sustituciones apropiadas serán fácilmente evidentes y bien conocidas o fácilmente obtenibles a partir de la literatura científica para los expertos en la técnica.

[0043] En particular, dichos procedimientos se pueden encontrar en RC Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

[0044] Se entenderá que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos, y pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Por lo tanto, se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica específica o forma isomérica se indique específicamente. Se conoce en la técnica cómo preparar y aislar tales formas ópticamente activas. Por ejemplo, las mezclas de estereómeros se pueden separar mediante técnicas estándar, incluyendo, pero no limitados a, separación de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, formación de sales preferentes, recristalización, y similares, o mediante síntesis quiral o bien a partir de materiales de partida quirales o mediante síntesis deliberada de centros quirales diana.

[0045] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de rutas sintéticas. Los reactivos y materiales de partida están comercialmente disponibles, o se sintetizan fácilmente mediante técnicas bien conocidas por un experto en la materia. Todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, se definen como anteriormente.

[0046] En las reacciones descritas en lo sucesivo, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando éstos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden usar según la práctica estándar, para ejemplos, véase TW Greene y PGM Wuts en Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1991; J.F.W. McOmie en Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973.

[0047] Algunas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base. No hay restricción particular en la naturaleza de la base a utilizar en esta reacción, y cualquier base utilizada convencionalmente en reacciones de este tipo puede igualmente utilizarse aquí, siempre que no tenga ningún efecto adverso sobre otras partes de la molécula. Ejemplos de bases adecuadas incluyen: hidróxido de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; compuestos de alquil litio, tales como metil litio y butil litio; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

[0048] Por lo general, las reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado. Se pueden utilizar una variedad de disolventes, siempre que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos, que pueden ser hidrocarburos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos, tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; alcoholes, tales como etanol y metanol, y éteres, tales como dietil éter, metil terc-butil éter y tetrahidrofurano.

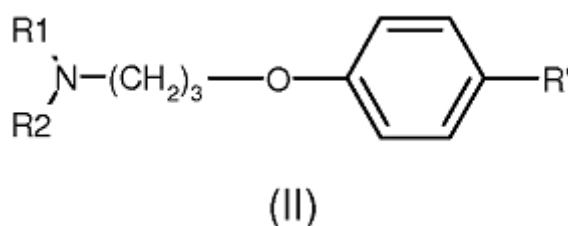
[0049] Las reacciones pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas. En general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0°C a 150°C (más preferiblemente de aproximadamente la temperatura ambiente a 100°C). El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, de manera destacada la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas indicadas antes, un período de 3 horas a 20 horas será normalmente suficiente.

[0050] El compuesto así preparado puede recuperarse de la mezcla de reacción por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos se pueden recuperar por destilación del disolvente de la mezcla de reacción o, si es necesario, después de separar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, vertiendo el residuo en agua seguido de extracción con un disolvente orgánico inmiscible con agua y extracción por destilación del disolvente del extracto. Además, el producto puede, si se desea, purificarse adicionalmente mediante diversas técnicas bien conocidas, tales como recristalización, reprecipitación o diversas técnicas de cromatografía, de manera destacada cromatografía en columna o cromatografía preparativa en capa fina.

[0051] El proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) de la invención es otro objeto de la presente invención.

[0052] Según la presente invención, la expresión "grupo precursor" de un grupo funcional se refiere a cualquier grupo que puede conducir, mediante una o más reacciones, a la función deseada, por medio de uno o más reactivos adecuados. Estas reacciones incluyen las reacciones de desprotección, así como las reacciones habituales de adición, sustitución o funcionalización.

[0053] Según un primer aspecto, los compuestos de la invención de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II)



en la que R1 y R2 son como se definen en la fórmula general (I), y R' representa un grupo precursor de R. En general, se lleva a cabo una reacción de sustitución o funcionalización de R' en la función R deseada.

[0054] Más en particular, cuando R representa un grupo con una función alcohol, el compuesto de fórmula (I) se puede obtener a partir de un compuesto de fórmula (II) en la que R' representa un grupo con una función carbonilo, con un haluro de organomagnesio adecuado o, a la inversa, a partir de un compuesto de fórmula (II) en la que R' presenta un átomo de halógeno, mediante la formación del haluro de organomagnesio correspondiente, seguido de una reacción de Grignard, por medio del reactivo adecuado que presenta una función carbonilo.

[0055] Más en particular, cuando R representa un grupo con una función CONR3R4, el compuesto de fórmula (I) se puede obtener a partir del compuesto correspondiente de fórmula (II) en la que R' representa un grupo con una función de haluro de ácido, por medio de un reactivo adecuado que tiene la función HNR3R4. Dicho compuesto de fórmula (II) en la que R' representa un grupo con una función haluro de ácido que, a su vez, puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (II) en la que R' representa un grupo ácido que, a su vez, puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (II) en la que R' presenta un grupo éster.

[0056] Más en particular, cuando R representa un grupo con una función alqueno, el compuesto de fórmula (I) se

puede obtener a partir del compuesto correspondiente de fórmula (II) en la que R' representa un grupo con una función alcohol, mediante una reacción de deshidratación.

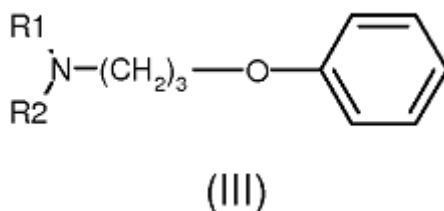
[0057] Más en particular, cuando R representa un grupo con una función NR₃R₄, el compuesto de fórmula (I) se puede obtener a partir del compuesto correspondiente de fórmula (II) en la que R' representa un grupo con una función carbonilo, mediante una reacción de aminación, en condiciones reductoras.

[0058] Alternativamente, cuando R representa un grupo con una función NR₃R₄, el compuesto de fórmula (I) se puede obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (II) en la que R' representa un grupo con un átomo de halógeno con un reactivo HNR₃R₄ apropiado.

[0059] Más en particular, dicha reacción de funcionalización también puede comprender una etapa que consiste en una reacción de Suzuki, a partir de un compuesto de fórmula (II) en la que R' representa un átomo de halógeno con un reactivo adecuado de fórmula 1: (OH)₂-B-R (1).

[0060] Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo en presencia de Pd(PPh₃)₄ en condiciones básicas.

[0061] Según un segundo aspecto, el compuesto de la invención de fórmula (I) se puede obtener a partir del compuesto correspondiente de fórmula (III)



en la que R1 y R2 son como se definen en la fórmula general (I). En general, se lleva a cabo una reacción que comprende la etapa de injertar o construir el grupo R deseado.

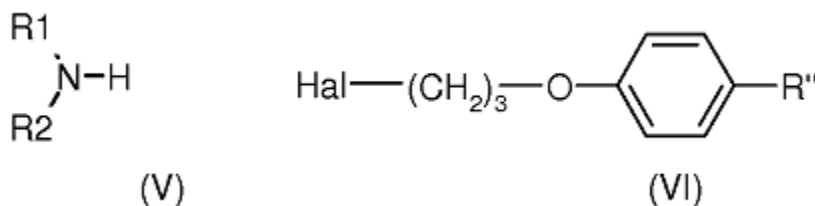
[0062] Más en particular, cuando R representa un heterociclo, dicho heterociclo puede formarse en una o más etapas sucesivas según reacciones conocidas generalmente en condiciones adecuadas.

[0063] Según un aspecto adicional, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por acoplamiento de los compuestos de fórmula (IV) y (V)



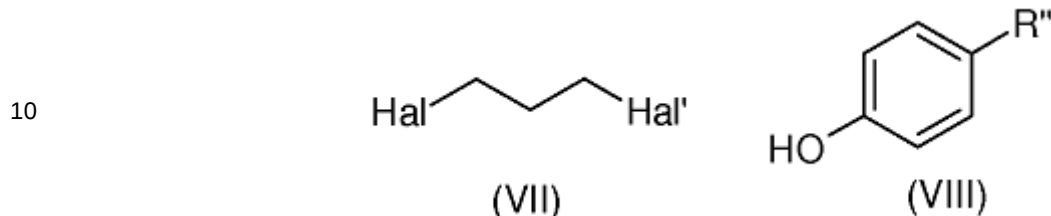
en la que R1 y R2 son como se definen en la fórmula general (I), Y y X representan respectivamente un grupo nucleófilo y un grupo saliente o un precursor de los mismos, R'' representa R como se define en la fórmula (I) o R' tal como se define en la fórmula (II). En general, cuando X e Y representan una función -OH, dicha reacción es una reacción de Mitsunobu. En general, cuando X representa un átomo de halógeno e Y representa una función -OH, dicha reacción se lleva a cabo en condiciones básicas.

[0064] Según un aspecto adicional, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por acoplamiento de los compuestos de fórmula (V) y (VI)



en la que R1 y R2 son como se definen en la fórmula (I), Hal representa un átomo de halógeno, R'' representa R como se define en la fórmula general (I) o R' tal como se define en la fórmula general (II). En general, dicha reacción se lleva a cabo en condiciones básicas.

5 [0065] El compuesto de fórmula (VI) se puede obtener por acoplamiento de los compuestos de fórmula (VII) y (VIII):



15 en las que Hal y R'' son como se definen en la fórmula (VI), Hal' representa un átomo de halógeno .

[0066] El compuesto de fórmula (V) se puede obtener por reducción y ciclación del compuesto de fórmula (IX)

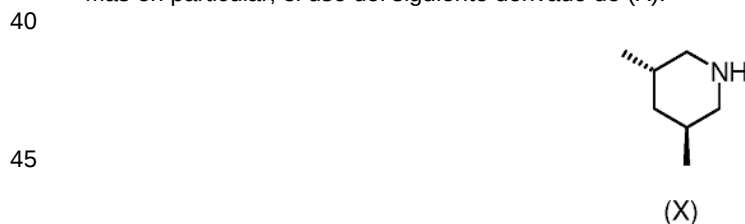


25 en la que Ra, Rb y m son como se definen en la fórmula (I). Generalmente, esta reacción se lleva a cabo bajo condiciones catalíticas, en presencia de un catalizador, tal como rodio sobre alúmina.

30 [0067] Además, el proceso de la invención puede también comprender la etapa adicional de aislar el compuesto de fórmula (I). Esto se puede hacer por el experto mediante cualquiera de los medios convencionales conocidos, tales como los procedimientos de recuperación descritos anteriormente.

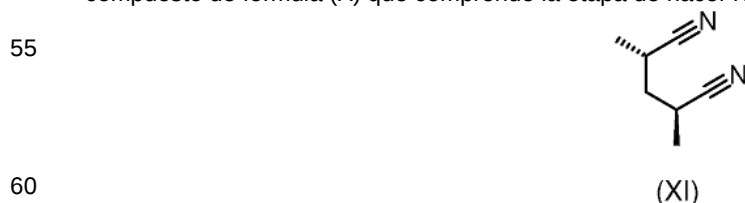
35 [0068] Los productos de partida están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante aplicación o adaptación de cualquier procedimiento conocido o los descritos en los ejemplos.

[0069] En particular, el proceso de la invención puede usar productos de partida o intermedios ópticamente puros. Más en particular, el uso del siguiente derivado de (X):



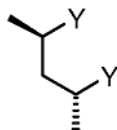
45 [0070] (X) es particularmente útil para el proceso de la invención. Los inventores han descubierto ahora un nuevo proceso para la preparación de (3S, 5S)-dimetilpiperidina ópticamente pura.

[0071] Según un objeto adicional, la presente invención por tanto se refiere a un proceso para preparar el compuesto de fórmula (X) que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI):



60 [0072] Más en particular, dicha etapa comprende la reducción de (XI), preferiblemente en condiciones catalíticas, tales como catalizador de rodio sobre alúmina, en presencia de un alcohol, tal como metanol, con un agente reductor, tal como dihidrógeno o un hidruro, tal como un borohidruro o un hidruro de aluminio, opcionalmente en presencia de un metal, tal como una sal de níquel.

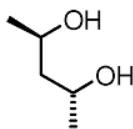
[0073] (XI) a su vez se obtiene a partir del compuesto de fórmula (XII):



(XII)

representando Y un grupo saliente, tal como un mesilato o un átomo de halógeno. En general, dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un cianuro, tal como cianuro de potasio.

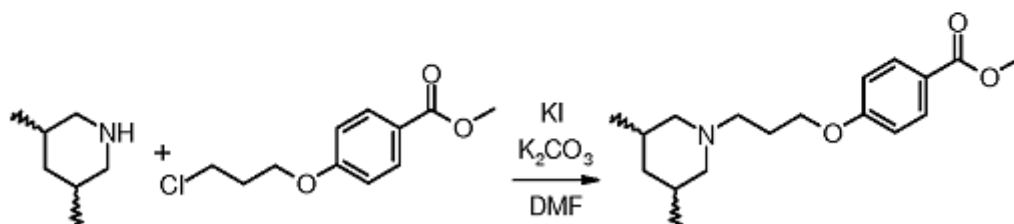
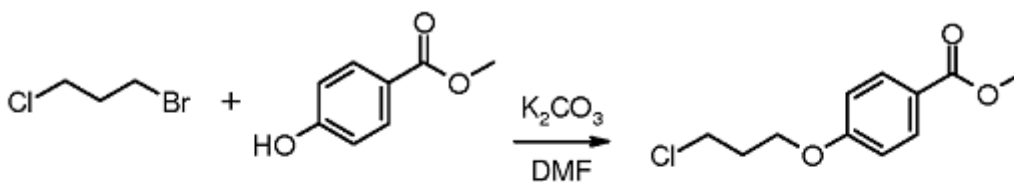
[0074] (XII) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (XIII):



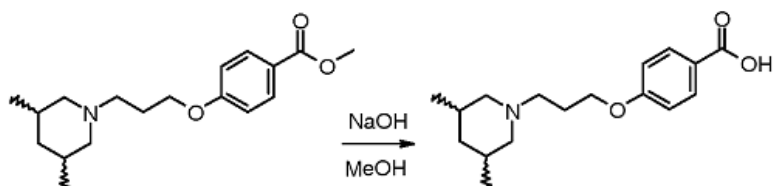
(XIII).

[0075] En general, dicha reacción se lleva a cabo con un reactivo adecuado de fórmula: Hal-Y, tal como cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base o con un agente de halogenación, tal como cloruro de sulfonilo, con o sin una base, tal como imidazol.

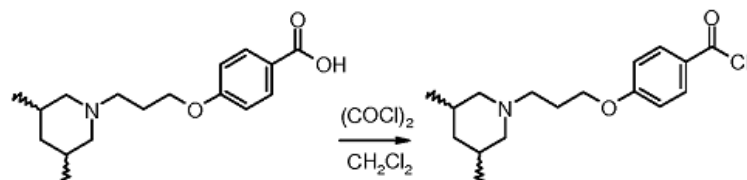
[0076] Los esquemas representativos de los procesos de la invención se resumen a continuación:



5

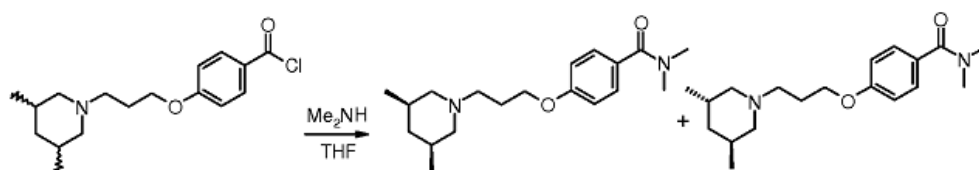


10



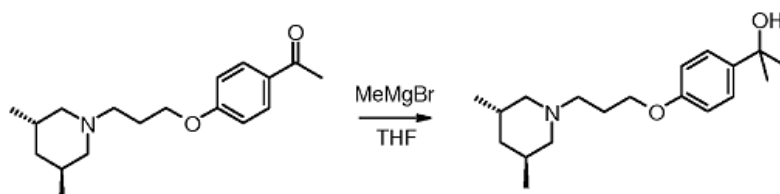
15

20



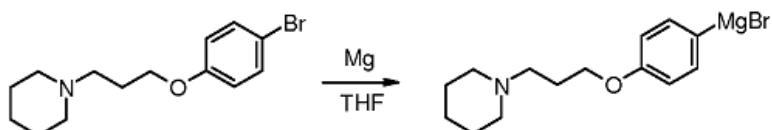
25

30

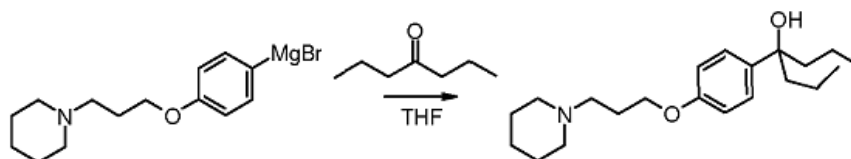


35

40

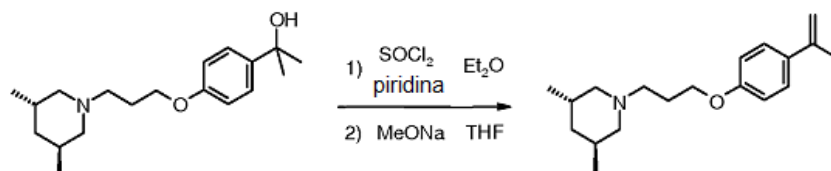


45

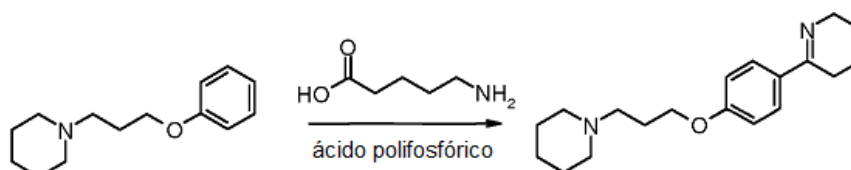


50

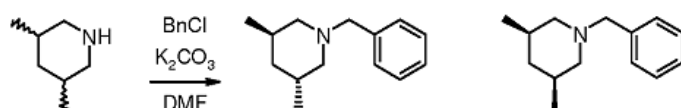
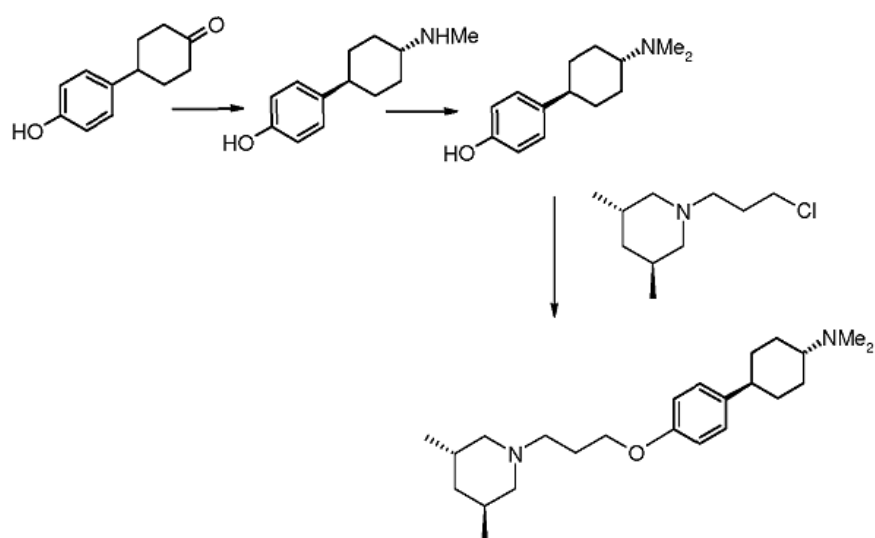
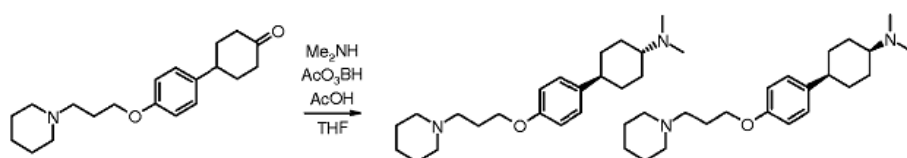
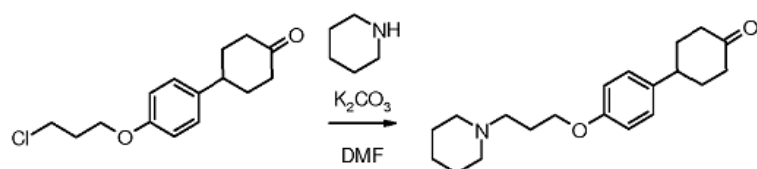
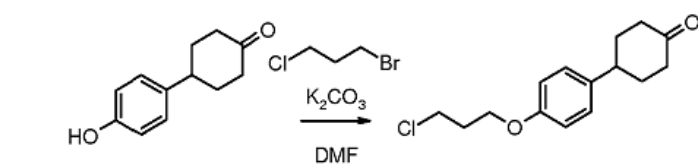
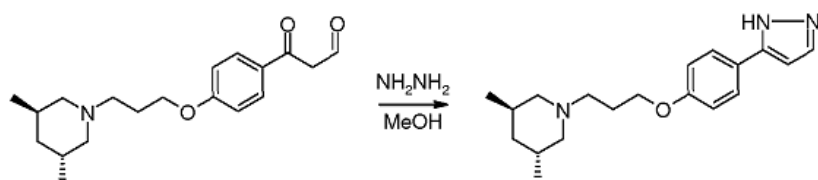
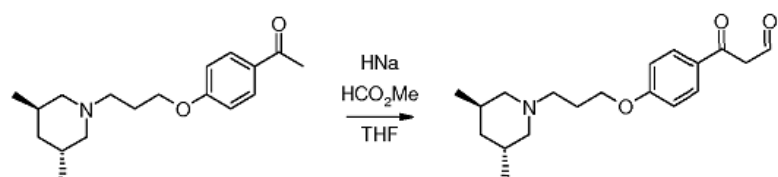
55

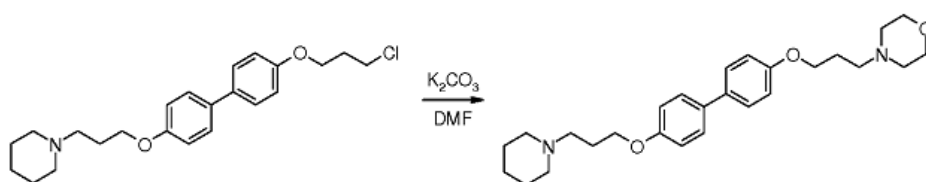
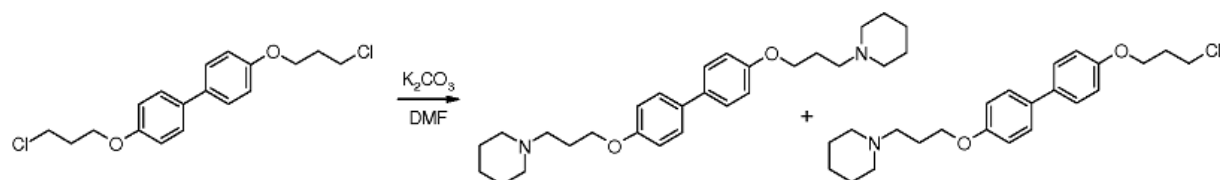
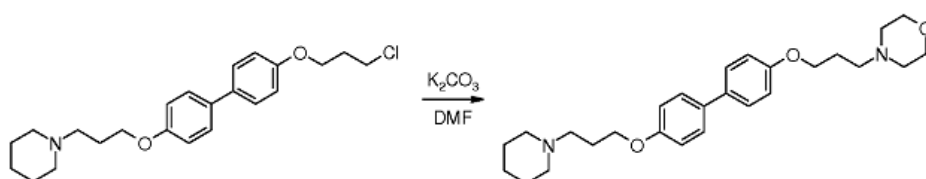
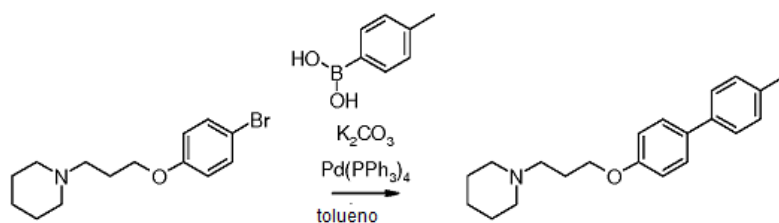
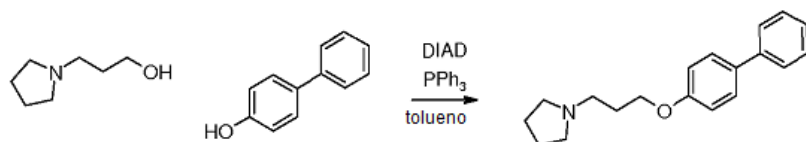
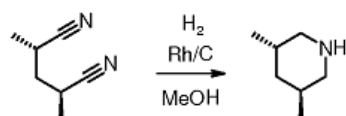
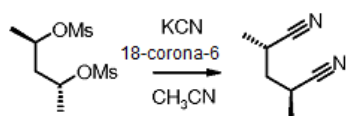
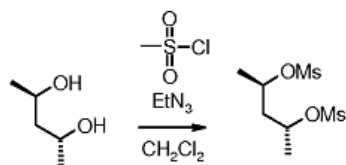
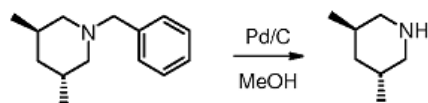


60



65





[0077] La síntesis también puede llevarse a cabo en un recipiente como una reacción multicomponente.

5 [0078] Según un objeto adicional, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 [0079] Los antagonistas se utilizan ventajosamente como principio activo, en particular, de medicamentos que tienen efectos psicotrópicos, que inducen insomnio, atención, memoria y mejorar el estado de ánimo, en el tratamiento de patologías, tales como la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos en personas de edad, estados depresivos o simplemente asténicos. Preferiblemente, dichos compuestos se pueden usar para tratar y/o prevenir trastornos del SNC, tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos de atención, insomnio, memorización, déficits cognitivos en patologías psiquiátricas, en particular en las personas de edad, estados depresivos o asténicos.

15 [0080] Sus efectos nootrópicos pueden ser útiles para estimular la vigilancia, la atención y la capacidad de memorización en humanos sanos. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para facilitar el trabajo nocturno o adaptación al cambio de horas en los seres humanos.

20 [0081] Además, estos agentes pueden ser útiles en el tratamiento de la obesidad, el vértigo y el mareo por movimiento.

[0082] También puede ser útil asociar los compuestos de la invención con otros agentes psiquiátricos, tales como neurolépticos, para aumentar su eficiencia y reducir sus efectos secundarios.

25 [0083] También se ha previsto su aplicación en cierta forma de epilepsia.

[0084] Sus aplicaciones terapéuticas implican también los órganos periféricos, principalmente un estimulante de las secreciones o motricidad gastrointestinal.

30 [0085] Los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de trastornos del SNC de las personas de edad avanzada.

35 [0086] Adicionalmente, dichas antagonistas o agonistas inversos también pueden ser útiles en el tratamiento y/o prevención de la epilepsia.

40 [0087] Tal como se utiliza en este documento, "epilepsia" indica un trastorno del cerebro en el que grupos de células nerviosas, o neuronas, en el cerebro a veces señalan de forma anormal. La epilepsia es también conocida como un trastorno convulsivo. Una convulsión es un aumento repentino de la actividad eléctrica en el cerebro. La epilepsia se diagnostica después que una persona ha tenido al menos dos ataques que no fueron causados por alguna afección médica conocida, tal como la abstinencia del alcohol o niveles extremadamente bajos de azúcar en la sangre.

45 [0088] Preferiblemente, la epilepsia se selecciona del grupo que consiste en epilepsia de ausencia, en niños y adultos, convulsiones del lóbulo temporal resistente a fármacos y convulsiones fotosensibles.

50 [0089] Además, la presente solicitud también se refiere al uso de los compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir la enfermedad de Parkinson, la apnea obstructiva del sueño (AOS), la demencia con cuerpos de Lewy y/o la demencia vascular, y en particular el tratamiento de los síntomas de los mismos.

55 [0090] Tal como se utiliza en este documento, "apnea obstructiva del sueño" (también denominado aquí como "AOS") se refiere a un trastorno de la respiración que se produce principalmente durante el sueño con consecuencias que pueden persistir a lo largo de las horas de vigilia en forma de somnolencia. Esta enfermedad cada vez más reconocida se caracteriza por el colapso periódico de las vías respiratorias superiores durante el sueño con apneas (cese periódico de la respiración), hipopneas (reducción repetitiva de la respiración) o una reducción continua o sostenida de la ventilación y somnolencia diurna excesiva, defectos neurocognitivos y depresión. Afecta a casi todos los sistemas en el cuerpo, dando lugar, en particular, a un aumento de la incidencia de trastornos cardiovasculares (Qureshi y Ballard, J. Allergy y Clin. Immunol., 2003, 112, 643). No existe un tratamiento farmacológico conocido para OSA.

60 [0091] "Enfermedad de Parkinson" ("EP") se asocia principalmente con una degeneración de las neuronas dopaminérgicas en el tracto nigroestriatal de la que derivan las deficiencias motoras y trastornos neuropsiquiátricos característicos de la enfermedad. Aunque algunas otras clases de neuronas aminérgicas podrían verse afectadas en el cerebro parkinsoniano, estudios neuroquímicos e inmunohistoquímicos post mortem han demostrado que las neuronas histaminérgicas están completamente repuestas del proceso de degeneración (Garbarg et al, Lancet 1983,1,74; Nakamura et al., Neurology, 1996, 4, 1693). Además, en un modelo de rata con "Parkinson", en el que las

neuronas dopaminérgicas nigroestriatales habían sido previamente destruidas mediante la administración unilateral de la neurotoxina 6-hidroxi-dopamina, el efecto del fármaco antiparkinsoniano levodopa sobre el comportamiento de giro, un reflejo de su actividad antiparkinsoniana, no fue modificado mediante la coadministración de tioperamida, un antagonista/agonista inverso de H₃R prototípico (Huotary et al., *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2000, 6, 159). Esta ausencia de efecto no es atribuible a una ausencia de sitios de H₃R en el complejo nigroestriatal donde, por el contrario, abundan (Pillot et al., *Neuroscience*, 2002, 114, 176) o una desaparición de los sitios H₃R como resultado del proceso de degeneración neuronal, ya que el número de estos sitios es, por el contrario, elevado en el mismo modelo animal (Ryu et al., *Neurosci. Letters*, 1994, 178, 19). Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren la falta de interés terapéutico de esta clase de fármacos en el tratamiento de la EP.

[0092] Además de los signos principales de la EP en la iniciación y control del movimiento que constituyen el núcleo de la enfermedad, se ha hecho evidente en las últimas décadas que una gran proporción (tan grande como 74-81%) de los pacientes con EP muestran trastornos del sueño y la vigilancia (García-Borreguero et al., *Sleep Med. Rev.* 2003, 7, 115). Estos incluyen trastornos de la iniciación y el mantenimiento del sueño, la fragmentación del sueño, parasomnias (incluyendo alucinaciones nocturnas), trastorno respiratorio del sueño y la somnolencia diurna excesiva (incluidos los "ataques de sueño", es decir, caídas inapropiadas y no intencionadas en el sueño durante la actividad durante el día). No está del todo claro si este grupo de trastornos está puramente relacionado con la propia EP o si también hay alguna participación del tratamiento por los agonistas dopaminérgicos directos o indirectos. El tratamiento de esta clase de trastornos, los cuales pueden resultar de una pérdida de ritmicidad circadiana, es poco eficiente: por ejemplo, el tratamiento con modafinilo de la somnolencia diurna excesiva se intentó con un éxito limitado y la indicación de este fármaco estimulante del mecanismo de acción esencialmente desconocido no ha sido reconocida por las autoridades sanitarias.

[0093] La EP se refiere a la EP idiopática o parkinsonismo idiopático descrito por James Parkinson en 1817. La tétrada clínica de la enfermedad comprende el temblor en reposo, bradiquinesia (lentitud de los movimientos voluntarios) o aquinesia (movimiento reducido o ausente), rigidez en rueda dentada o plástica, y alteración postural causando dificultad para girar y una postura encorvada. El sello patológico es la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas eosinofílicas (cuerpos de Lewy), además de la pérdida de neuronas en la sustancia negra pars compacta. Además de los principales signos de la EP en la iniciación y el control de los movimientos que constituyen el núcleo de la enfermedad de una gran proporción de los pacientes con EP muestran trastornos del sueño y la vigilancia. Estos "trastornos del sueño y la vigilancia asociados a la EP" incluyen, en particular, el insomnio, los trastornos de iniciación y mantenimiento del sueño, la fragmentación del sueño, parasomnias, trastornos respiratorios del sueño, somnolencia diurna excesiva (incluyendo "ataques de sueño") y trastornos del ritmo circadiano (inversión del ritmo sueño-vigilia).

[0094] La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) resulta de la acumulación de dichos cuerpos en la corteza (mientras que su acumulación en el complejo nigroestriatal se observa en EP, una enfermedad degenerativa relacionada). Se caracteriza por el deterioro cognitivo, alteraciones atencionales, alucinaciones, depresión y trastornos del sueño.

[0095] La demencia vascular (DV), la segunda causa más frecuente de demencia, después de la enfermedad de Alzheimer, se caracteriza por la pérdida aguda de la memoria, las funciones de orientación y ejecutivas y con frecuencia se asocia con lesiones cerebrovasculares demostrables en los pacientes que sufren de hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, apnea del sueño durante varios años.

[0096] Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento y/o prevención de vértigo, mareo por movimiento, obesidad, diabetes y el llamado "síndrome metabólico". El síndrome metabólico se definió por primera vez como el síndrome X por Reaven (*Diabetes* 1988, 37, 1595-607). Se refiere a un grupo de trastornos metabólicos, tales como la diabetes, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, colesterol HDL bajo, hipertensión, microalbuminuria, obesidad, inflamación, trastornos cardiovasculares y/o anomalías de la fibrinólisis y la coagulación.

[0097] Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar y/o prevenir los trastornos del sueño, estrés, trastornos psicotrópicos, convulsión, depresión, narcolepsia, trastornos de la secreción hipotalamohipofisaria, la circulación cerebral y/o del sistema inmunitario.

[0098] La presente invención también se refiere al uso para la preparación de un medicamento para usar en los procedimientos correspondientes de tratamiento que comprenden la administración de un compuesto de la invención junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable a un paciente con necesidad del mismo.

[0099] La identificación de los sujetos que están en necesidad de tratamiento de enfermedades y afecciones aquí descritas está dentro de la capacidad y conocimiento de un experto en la técnica. Un médico experto en la técnica puede identificar fácilmente, mediante el uso de pruebas clínicas, examen físico e historial médico/familiar, a aquellos sujetos que están con necesidad de tal tratamiento.

[0100] Una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse fácilmente por el médico encargado, como experto en la técnica, mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias

análogas. En la determinación de la cantidad terapéuticamente efectiva, se consideran una serie de factores por el médico encargado, incluyendo, pero no limitado a: la especie del sujeto; su tamaño, edad, y salud general; la enfermedad específica involucrada; el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del sujeto individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; la biodisponibilidad característica de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

[0101] La cantidad de un compuesto de fórmula (I), que se requiere para lograr el efecto biológico deseado, variará dependiendo de una serie de factores, incluyendo la dosificación del fármaco a administrar, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) de los compuestos empleados, la potencia de los compuestos, el tipo de enfermedad, el estado de enfermedad del paciente y la vía de administración.

[0102] "Farmacéuticamente" o "farmacéuticamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra cuando se administra a un animal, o un humano, según sea apropiado.

[0103] Como se utiliza en este documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo, tal como agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticas activas es bien conocido en la técnica. Excepto en el caso en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Principios activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones.

[0104] En el contexto de la invención, el término "tratar" o "tratamiento", como se utiliza en este documento, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección.

[0105] "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto/medicamento según la presente invención eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

[0106] Según la invención, el término "paciente" o "paciente con necesidad del mismo", está destinado a un mamífero no humano afectado o que pueda verse afectado con un trastorno neuropsicológico humano. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

[0107] En términos generales, los compuestos de esta invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene 0,1 a 10% p/v de compuesto para administración parenteral. Los intervalos de dosis típicos son de 1 µg/kg a 0,1 g/kg de peso corporal por día; un intervalo de dosis preferido es de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis diaria preferida para seres humanos adultos incluye 5, 50, 100 y 200 mg, y una dosis equivalente en un niño humano. La dosificación preferida de fármaco a administrar es probable que dependa de variables, tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, y la formulación del excipiente del compuesto, y su vía de administración.

[0108] Los compuestos de la presente invención son capaces de ser administrados en formas de dosis unitarias, en el que el término "dosis unitaria" significa una dosis única que es capaz de ser administrada a un paciente, y que puede manipularse y envasarse fácilmente, permaneciendo como una dosis física y químicamente estable que comprende el propio compuesto activo o como una composición farmacéuticamente aceptable, tal como se describe en lo sucesivo. Por tanto, los intervalos típicos de dosis diarias son de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal. A modo de guía general, las dosis unitarias para los seres humanos varían de 0,1 mg a 1.000 mg por día. Preferiblemente, el la dosis unitaria varía de 1 a 500 mg administrados de una a cuatro veces al día, e incluso más preferiblemente de 10 mg a 300 mg, dos veces al día. Los compuestos proporcionados en este documento pueden formularse en composiciones farmacéuticas mediante mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones pueden prepararse para su uso en la administración oral, particularmente en forma de comprimidos o cápsulas; o administración parenteral, particularmente en forma de soluciones líquidas, suspensiones o emulsiones; o por vía intranasal, particularmente en forma de polvos, gotas nasales, o aerosoles; o por vía dérmica, por ejemplo, por vía tópica o por medio de parches transdérmicos.

[0109] Las composiciones pueden administrarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmac, 20a ed.; Gennaro, A.R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Se pueden incluir agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes como parte de la composición. Las composiciones orales incluirán generalmente un vehículo diluyente inerte o un vehículo comestible.

[0110] Los comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, trociscos y similares pueden contener uno o más de cualquiera

de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, o goma de tragacanto; un diluyente, tal como almidón o lactosa; un disgregante, tal como almidón y derivados de celulosa; un lubricante, tal como estearato de magnesio; un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante, tal como menta, o salicilato de metilo. Las cápsulas pueden estar en forma de una cápsula dura o de una cápsula blanda, que generalmente están formados de mezclas de gelatina opcionalmente mezcladas con plastificantes, así como una cápsula de almidón. Además, las formas de dosificación unitarias pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la dosificación unitaria, por ejemplo, revestimientos de azúcar, goma shellac, o agentes entéricos. Otras formas de dosificación oral como jarabe o elixir pueden contener agentes edulcorantes, conservantes, tintes, colorantes, y saborizantes. Además, los compuestos activos se pueden incorporar en preparaciones y formulaciones de disolución rápida, de liberación modificada o de liberación sostenida, y en las que tales formulaciones de liberación sostenida son preferiblemente bimodal.

[0111] Las formulaciones preferidas incluyen composiciones farmacéuticas en las que se formula un compuesto de la presente invención para administración oral o parenteral, o más preferiblemente, aquellas en las que un compuesto de la presente invención se formula como un comprimido. Los comprimidos preferidos contienen lactosa, almidón de maíz, silicato de magnesio, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, o talco en cualquier combinación. También es un aspecto de la presente descripción que un compuesto de la presente invención puede incorporarse en un producto alimenticio o un líquido.

[0112] Las preparaciones líquidas para administración se incluyen soluciones estériles acuosas o no acuosas, suspensiones, y emulsiones. Las composiciones líquidas también pueden incluir aglutinantes, tampones, conservantes, agentes quelantes, edulcorantes, aromatizantes y agentes colorantes, y similares. Los disolventes no acuosos incluyen alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos, tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medios tamponados, y solución salina. En particular, el polímero de láctido biocompatible, biodegradable, copolímero de láctido/glicólido, o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno pueden ser excipientes útiles para controlar la liberación de los compuestos activos. Los vehículos intravenosos pueden incluir reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos, tales como los basados en dextrosa de Ringer, y similares. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para estos compuestos activos incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, y liposomas.

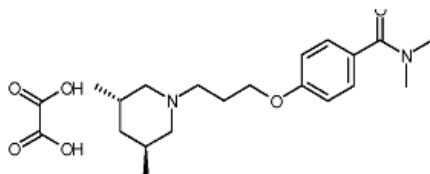
[0113] Los modos alternativos de administración incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen medios, tales como polvo seco, aerosol, o gotas. Pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicolato y desoxicolato, o soluciones oleosas para la administración en forma de gotas nasales, o como un gel para ser aplicado por vía intranasal. Las formulaciones para administración bucal incluyen, por ejemplo, pastillas para chupar o píldoras y pueden incluir también una base aromatizada, tal como sacarosa o acacia, y otros excipientes, tales como glicolato. Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se presentan preferiblemente como supositorios de dosis unitaria, con un vehículo de base sólida, tal como manteca de cacao, y pueden incluir un salicilato. Las formulaciones para aplicación tópica a la piel toman preferiblemente la forma de un ungüento, crema, loción, pasta, gel, spray, aerosol, o aceite. Los vehículos que pueden usarse incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, o sus combinaciones. Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos y pueden ser emulsiones lipofílicas o soluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersadas en un polímero o un adhesivo.

[0114] La invención se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos.

[0115] En los siguientes ejemplos, se dan a conocer los compuestos de los Ejemplos 30-32, 39 y 50-59 según la invención. También se describen compuestos de información de los ejemplos 1-29, 33-38, 40-49 y 60-70.

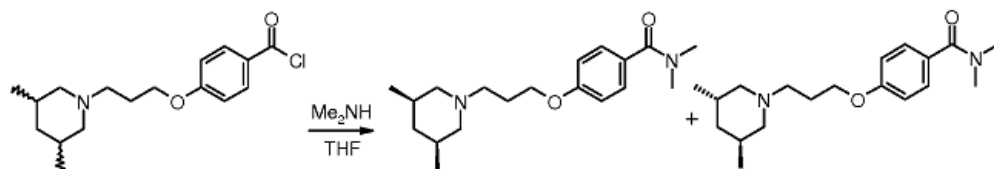
Ejemplo 1

[0116]



trans-1-{3-[4-(N, N-dimetilcarbamoil)fenoxi]propil} -3,5-dimetilpiperidina, oxalato

[0117] A

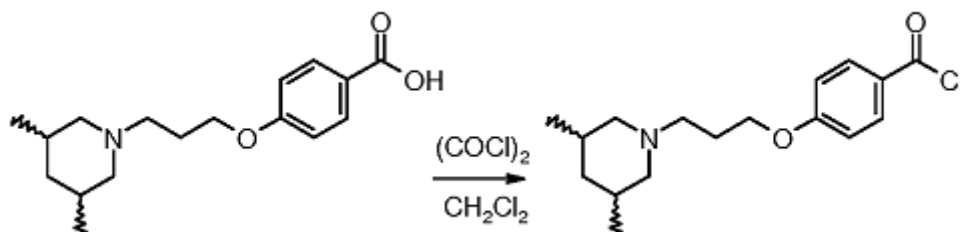


Una mezcla de cloruro de 4-[3-(*cis* y *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propoxi]benzoilo, clorhidrato (866 mg), una solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (3,75 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agita durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de óxido de dietilo/ligroína/trietilamina 80/20/1 como eluyente. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan, se concentran a presión reducida y salan con 20 mg de ácido oxálico para dar 37 mg de *trans*-1-[3-[4-(N, N-dimetilcarbamoil) fenoxi]propil]-3,5-dimetilpiperidina, oxalato, como un polvo de color rosa

^1H RMN: base (CDCl_3)

7,38 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 6,90 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 4,05 (t, 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 3,05 (br s, 6H, 2 CH_3NCO), 2,5 a 1,8 (m, 10H, 3 CH_2N , CH_2 , 2 CH), 1,25 (dd, 5,8 Hz, 5,8 Hz, 2H, CH_2), 0,95 (2d, 6,8 Hz, 6,8 Hz, 6H, 2 CH_3)

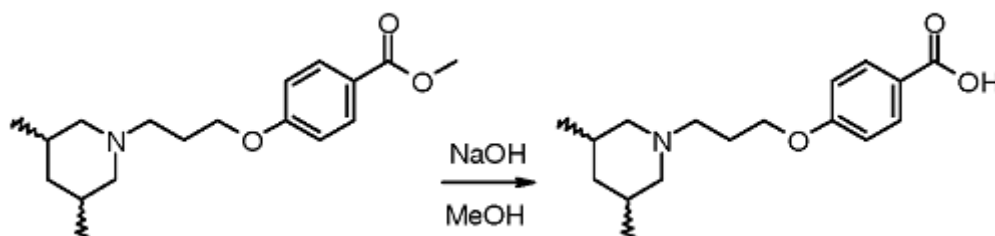
B



El cloruro de 4-[3-(*cis* y *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propoxi]benzoilo, clorhidrato, se puede preparar de la siguiente manera:

Se añade cloruro oxálico (800 μl) gota a gota a una solución de ácido 4-[3-(*cis* y *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propoxi]benzoico, clorhidrato, (2,33 g en diclorometano (20 ml) que contenía una gota de N, N-dimetilformamida. La mezcla se agita durante dos horas a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se añade ciclohexano y se evapora bajo presión reducida para proporcionar 2,55 g de cloruro de 4-[3-(*cis* y *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propoxi]benzoilo, clorhidrato, utilizado sin purificación adicional.

C

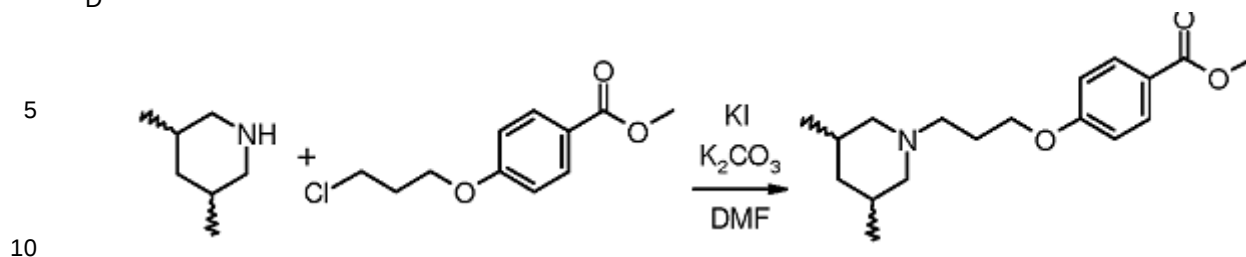


El ácido 4-[3-(*cis* y *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propoxi]benzoico, clorhidrato, se puede preparar de la siguiente manera:

Se calienta bajo reflujo una solución de *cis* y *trans* 1-[3-[4-(metoxycarbonil)fenoxi]propil]-3,5-dimetilpiperidina (5,3 g) en una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (50 ml) y metanol (30 ml) durante 30 min. El metanol se evapora a presión reducida. La capa acuosa se lava con acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso. El precipitado que aparece se filtró y se seca para dar ácido 4-[3-(*cis* y *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propoxi]benzoico, clorhidrato, como un sólido blanco.

R_f TLC (diclorometano/metanol 90/10) = 0,15

D



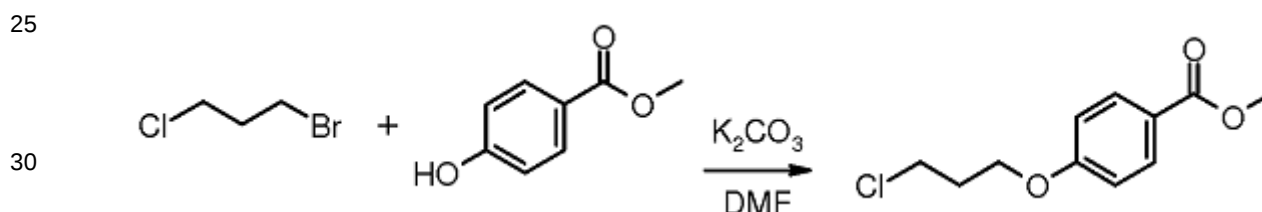
La *cis* y *trans*-1-{3-[4-(metoxicarbonil)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina se puede preparar de la siguiente manera:

Se agitó durante la noche a 100°C una mezcla de 4-(3-cloropropoxi)benzoato de metilo (4,57 g), carbonato de potasio (8,29 g), *cis* y *trans*-3,5-dimetilpiperidina (5,31 ml) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en N, N-dimetilformamida (100 ml). La suspensión se filtra y el precipitado se lava con etanol. El filtrado se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol de 98/2 a 90/10. Las fracciones que contenían los productos esperados se agrupan y se concentran a presión reducida produciendo 5,33 g de *cis* y *trans*-1-{3-[4-(metoxicarbonil)fenoxi] propil}-3,5-dimetilpiperidina.

Rf TLC (diclorometano/metanol 90/10) = 0,5

Rf TLC (diclorometano/metanol 95/5) = 0,3

E



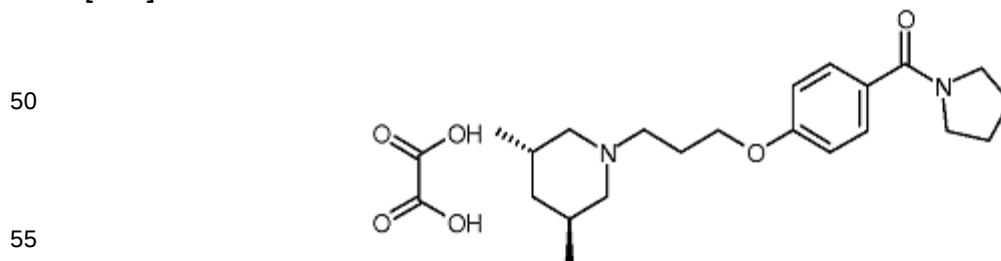
El 4-(3-cloropropoxi)benzoato de metilo se puede preparar de la siguiente manera:

Se agita a temperatura ambiente durante 15 horas una suspensión de carbonato de potasio (48,4 g) en una mezcla de 4-hidroxibenzoato de metilo (10,65 g), 1-bromo-3-cloropropano (55,1 g) y N, N-dimetilformamida (100 ml). Los sólidos se separan por filtración y se lavan tres veces con etanol (30 ml). Los filtrados combinados se concentran a presión reducida, y después se disuelven en acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lava dos veces con agua (50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para dar 15 g de 4-(3-cloropropoxi)benzoato de metilo utilizado sin purificación adicional.

Rf TLC (heptano/acetato de etilo 2/1) = 0,5

Ejemplo 2

[0118]

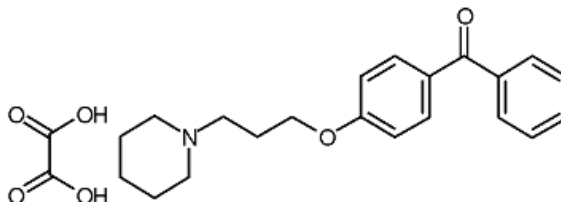


trans-1-{3-[4-(N, N-tetrametilencarbamoil)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, oxalato

[0119] Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SA, pero partiendo de cloruro de 4-[3-(*cis* y *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propoxi]benzoilo, clorhidrato, (700 mg) y pirrolidina (500 µl) en diclorometano (10 ml), se obtienen 24 mg de *trans*-1-{3-[4-(N, N-tetrametilencarbamoil)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, oxalato, como un polvo blanco.

¹H RMN: base (CDCl₃)

7,51 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 6,90 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 4,06 (t, 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,55 (m, 4H, 2 CH₂NCO), 2,5 a 1,8 (m, 14H, 3 CH₂N, 3 CH₂, 2 CH), 1,25 (dd, 5,8 Hz, 5,8 Hz, 2H, CH₂), 0,95 (2d, 6,8 Hz, 6,8 Hz, 6H, 2 CH₃)

Ejemplo 3**[0120]**

1-[3-(4-benzoilfenil)propoxi]piperidina, oxalato

[0121]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 4-(3-cloropropoxi)benzofenona (1,37 g), piperidina (1 ml), carbonato de potasio (2,07 g) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en N, N-dimetilformamida (25 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico (55 mg) en acetona (0,6 ml), 239 mg de 1-[3-(4-benzoilfenil)propoxi] piperidina, oxalato, como un polvo blanco.

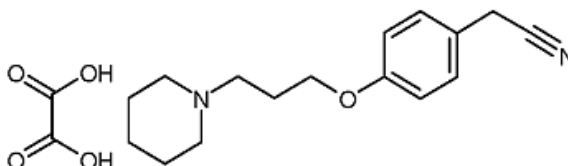
¹H RMN: oxalato (DMSO)

7,73 (d, 8,8 Hz, 2H, arom), 7,67-7,53 (m, 5H, Ph), 7,07 (d, 8,8 Hz, 2H, arom), 4,15 (t, 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,09 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,15 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, 2 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂)

B La 4-(3-cloropropoxi)benzofenona se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SE, pero partiendo de 4-hidroxibenzofenona (0,99 g), carbonato de potasio (3,45 g) y 1-bromo-3-cloropropano (2,5 ml) en N, N-dimetilformamida (7,5 ml) se obtienen 1,4 g de 4-(3-cloropropoxi)benzofenona como un aceite amarillo.

R_f TLC (heptano/acetato de etilo 1/1) = 0,5

Ejemplo 4**[0122]**

1-[3-(4-cianometilfenil)propoxi] piperidina, oxalato

[0123]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 4-(3-cloropropoxi)fenilacetoniitrilo (698 mg), piperidina (658 µl) y carbonato de potasio (1,38 g) en N, N-dimetilformamida (16 ml) se obtienen, después de la disolución en una mezcla de éter dietílico (5 ml) y etanol (1 ml), y la formación de sal con ácido oxálico (191 mg) en acetona (0,5 ml), 493 mg de 1-[3-(4-cianometilfenil)propoxi]piperidina, oxalato, como un sólido beige que se funde a 181°C.

¹H RMN: oxalato (DMSO)

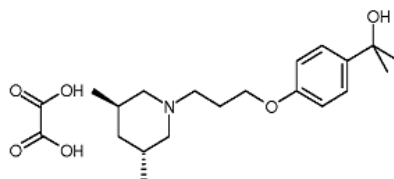
7,24 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 6,92 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 4,00 (t, 6,0 2H Hz, CH₂O), 3,91 (s, 2H, CH₂CN), 3,05 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,07 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂)

B El 4-(3-cloropropoxi)fenilacetoniitrilo se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SE, pero partiendo de 4-hidroxifenilacetoniitrilo (4,65 g), carbonato de potasio (24 g) y 1-bromo-3-cloropropano (17,3 ml) en N, N-dimetilformamida (23 ml) se obtienen 6,86 g de 4-(3-cloropropoxi)fenilacetoniitrilo como un sólido amarillo.

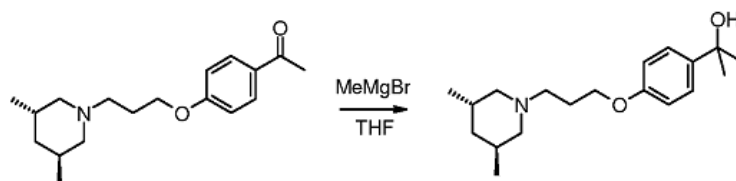
R_f TLC (heptano/acetato de etilo 1/1) = 0,67

Ejemplo 5**[0124]**



trans-1-[3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]propil]-3,5-dimetilpiperidina, oxalato

[0125]



[0126] Se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera anhidra una solución de *trans*-1-[3-(4-acetilfenoxi)propil]-3,5-dimetilpiperidina (289 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y se añade gota a gota una solución de 2,61 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (400 μ l). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h y se inactiva con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La solución se extrae con acetato de etilo y los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran a presión reducida y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 95/5 como eluyente. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se salan con 20 mg de ácido oxálico para dar 70 mg de *trans*-1-[3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]propil]-3,5-dimetilpiperidina, oxalato, como un sólido amarillo pálido.

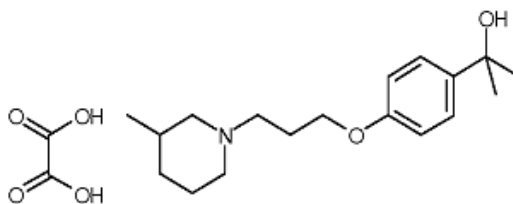
^1H RMN: oxalato (DMSO)

7,33 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 6,82 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 3,98 (t, 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 3,1 a 2,5 (m, 6H, 3 CH_2N), 2,05 (m, 4H, CH_2 , 2 CH), 1,36 (m, 8H, 2 CH_3 , CH_2), 0,96 (2d, 6,7 Hz, 6,7 Hz, 6H, 2 CH_3)

La *trans*-1-[3-(4-acetilfenoxi)propil]-3,5-dimetilpiperidina se puede preparar como se describe en EP9905744

Ejemplo 6

[0127]



(RS)-1-[3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]propil]-3-metilpiperidina, oxalato

[0128]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5, pero partiendo de (RS)-1-[3-[4-(metoxicarbonil)fenoxi]propil]-3-metilpiperidina (146 mg) y una solución 2,61 M de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (0,8 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico, 104 mg de (RS)-1-[3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]propil]-3-metilpiperidina, oxalato, como un polvo blanco.

^1H RMN: oxalato (DMSO)

7,34 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 6,82 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 3,98 (t, 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 3,33 (m, 2H, 2 CH_2N eq.), 3,06 (m, 2H, CH_2N), 2,70 (m, 1 H, CH_2N axial), 2,46 (m, 1 H, CH_2N axial), 2,05 (m, 2H, CH_2), 1,69 (m, 4H, CH_2 , CH, 1 CH_2 eq.), 1,36 (s, 6H, 2 CH_3), 1,06 (m, 1 H, CH_2 axial), 0,88 (d, 6,5 Hz, 3H, CH_3)

B La (RS)-1-[3-[4-(metoxicarbonil)fenoxi]propil]-3-metilpiperidina se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 1SD, pero partiendo de 4-(3-cloropropoxi)benzoato de metilo (458 mg), (RS)-3-metilpiperidina (1,2 ml), carbonato de potasio (2,0 g) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en N, N- dimetilformamida (25 ml) se obtienen 433 mg de (RS)-1-[3-[4-(metoxicarbonil)fenoxi]propil]-3-metilpiperidina como un sólido amarillo.

Rf TLC (diclorometano/metanol 90/10) = 0,4

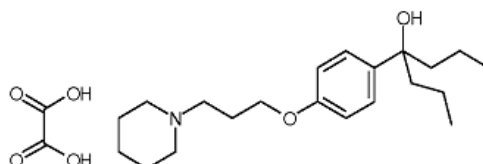
C El 4-(3-cloropropoxi)benzoato de metilo se puede preparar de la siguiente manera:

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SE, pero partiendo de 4-hidroxibenzoato de metilo (15,2 g), carbonato de potasio (65 g) y 1-bromo-3-cloropropano (50 ml) en N, N-dimetilformamida (100 ml) se obtienen 22,5 g de 4-(3-cloropropoxi)benzoato de metilo como un aceite.

Rf TLC (heptano/acetato de etilo 2/1) = 0,55

Ejemplo 7

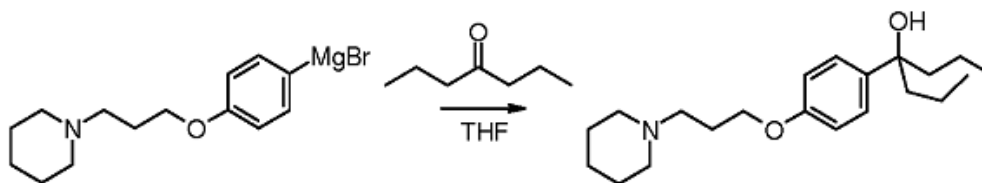
[0129]



1-{3-[4-(1-hidroxi-1-propilbutil)fenoxi]propil}piperidina, oxalato

[0130]

A

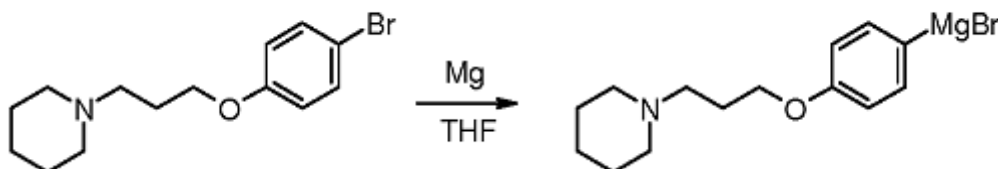


A una solución de 4-heptanona (471 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se añade una solución de bromuro de 4-(3-piperidinopropoxi)fenilmagnesio en tetrahidrofurano (11 ml, 3,3 mmol). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y se inactiva a 0°C con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La solución se extrae con acetato de etilo (20 ml) y la capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol de 98/2 a 95/5 como eluyente. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para dar 1-{3-[4-(1-hidroxi-1-propilbutil)fenoxi]propil} piperidina como un aceite amarillo. La formación de sal con ácido oxálico en etanol y la precipitación con óxido de dietilo proporciona la 1-{3-[4-(1-hidroxi-1-propilbutil)fenoxi]propil}piperidina, oxalato, como un sólido blanco que se funde a 118°C

¹H RMN: oxalato (DMSO)

7,23 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 6,80 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 3,98 (t, 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,08 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,07 (m, 2H, CH₂), 1,8 a 1,3 (m, 10H, 5 CH₂), 1,2-0,8 (m, 4H, 2 CH₂), 0,72 (t, J = 6,9 Hz, 6H, 2 CH₃)

B



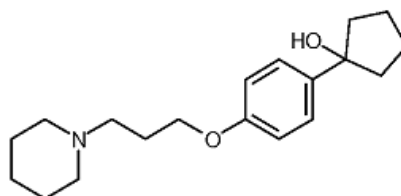
El bromuro de 4-(3-piperidinopropoxi)fenilmagnesio se puede preparar de la siguiente manera:

En un matraz de fondo redondo se introducen virutas de magnesio (0,29 g). El matraz se seca al aire, se enfría hasta temperatura ambiente y se introduce tetrahidrofurano (3 ml). Se añade una porción de 3 mL de una solución de 1-[3-(4-bromofenil)propoxi]piperidina (2,98 g) en tetrahidrofurano (30 ml). La reacción se inicia en una pequeña muestra en un tubo de ensayo con 1,2-dibromoetano y unas pocas virutas de magnesio adicionales. A continuación, la mezcla de reacción se calienta y se añade el resto de la solución de 1-[3-(4-bromofenil)propoxi]piperidina. La mezcla se calienta a 70°C durante tres horas. El sobrenadante se toma con una jeringa para proporcionar 33 ml (10 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)propoxi]piperidina en tetrahidrofurano.

La 1-[3-(4-bromofenil)propoxi]piperidina se puede preparar tal como se describe en EP9905744

Ejemplo 8

[0131]



1-[3-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenoxi]propil]piperidina

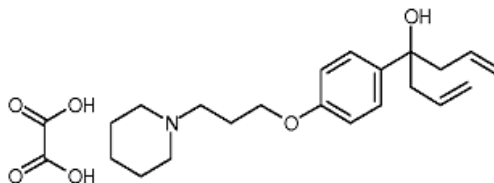
[0132] Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7SA pero partiendo de ciclopentanona (365 ml), tetrahidrofurano (4 ml) y una solución de bromuro de 4-(3-piperidinopropoxi)fenilmagnesio en tetrahidrofurano (11 ml, 3,3 mmol) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico, 115 mg de 1-[3-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenoxi]propil]piperidina

¹H RMN: base (CDCl₃)

7,41 (d, 6,7 Hz, 2H, arom), 6,87 (d, 6,7 Hz, 2H, arom), 4,01 (t, 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 2,55 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,15-1,75 (m, 10H, 5 CH₂), 1,70 (m, 4H, CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂)

Ejemplo 9

[0133]



1-[3-[4-(1-hidroxi-1-allilbut-3-enil)fenoxi]propil]piperidina, oxalato

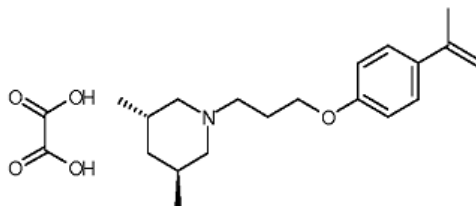
[0134] Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5, pero partiendo de 1-[3-[4-(metoxicarbonil)fenoxi]propil]piperidina (560 mg) y una solución 1 M de bromuro de alilmagnesio en éter dietílico (6,8 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico, 165 mg de 1-[3-[4-(1-hidroxi-1-allilbut-3-enil)fenoxi]propil]piperidina, oxalato, como un polvo blanco.

¹H RMN: oxalato (DMSO)

7,25 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 6,81 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 5,65 (m, 2H, 2), 4,89 (d, 16,3 Hz, 2H, CH₂=), 4,88 (d, 11,2 Hz, 2H, CH₂=), 3,97 (t, 5,7 Hz, 2H, CH₂O), 3,3 a 2,7 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,46 (m, 4H, CH₂CH₂), 2,10 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂)

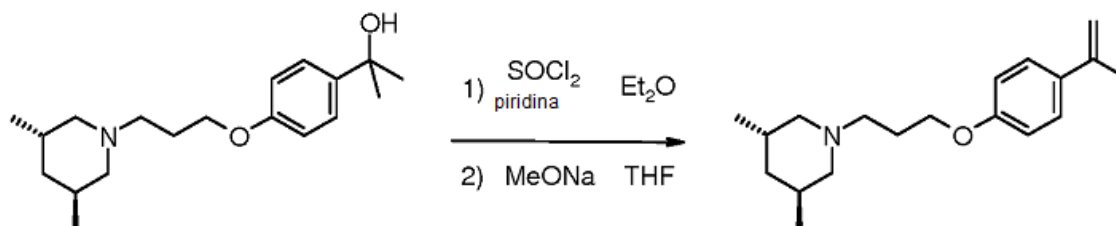
Ejemplo 10

[0135]



trans-1-[3-(4-isopropenilfenoxi)propil]-3,5-dimetilpiperidina, oxalato

[0136]



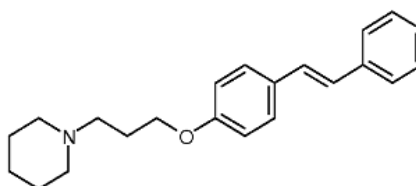
[0137] Se añade cloruro de tionilo (50 μ l) gota a gota a una solución de *trans*-1-{3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina (115 mg) en óxido de dietilo (5 ml) y piridina (35 μ l) agitada a una temperatura cercana a 0°C. La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida y se diluye con tetrahidrofurano anhidro (5 ml). A esta solución se añade metilato de sodio recién preparado (200 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol de 82/2 a 95/5. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para proporcionar 50 mg de un aceite naranja que se disuelve en éter dietílico (2 ml). Se añade una solución de ácido oxálico (16 mg) en acetona (0,2 ml) para dar, después de la filtración y el secado, 11 mg de *trans*-1-{3-[4-(4-isopropenilfenoxi)propil]-3,5-dimetilpiperidina, oxalato como un polvo blanco.

¹H RMN: base (CDCl₃)

7,40 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 6,87 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 5,28 (s, 1 H, CH₂=), 4,99 (s, 1 H, CH₂=), 4,04 (t, 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 2,40 (m, 4H, 2 CH₂N), 2,13 (s, 3H, CH₃), 2,00 (m, 2H, CH₂N), 1,93 (m, 4H, CH 2, 2 CH), 1,28 (dd, 6,5 Hz, 2H, CH₂), 0,96 (2d, 6,8 Hz, 6,8 Hz, 6H, CH₃)

Ejemplo 11

[0138]



trans-1-{3-[4-(4-estirilfenoxi)propil]piperidina, oxalato

[0139]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 4-(3-cloropropoxi)estilbeno (500 mg), piperidina (362 μ l) y carbonato de potasio (760 mg) en N, N-dimetilformamida (10 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico en etanol, 426 mg de *trans*-1-{3-[4-(4-estirilfenoxi)propil]piperidina, oxalato, como un sólido blanco.

¹H RMN: oxalato (DMSO)

7,52 (m, 4H, arom), 7,33 (t, 7,2 Hz, 2H, arom), 7,2 (m, 1 H, arom), 7,18 (m, 1H,), 7,06 (d, 16,5 Hz, 1H,) 6,92 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 4,04 (t, 5,6 Hz, 2H, CH₂O), 3,11 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,11 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂)

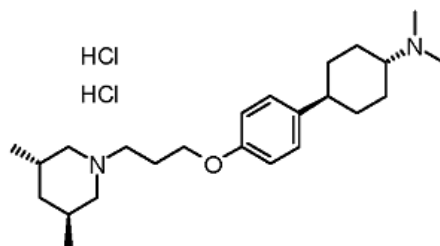
B El 4-(3-cloropropoxi)estilbeno se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SE, pero partiendo de 4-hidroxiestilbeno (2 g), carbonato de potasio (7,04 g) y 1-bromo-3-cloropropano (5 ml) en N, N-dimetilformamida (10 ml) se obtienen 2,06 g de 4-(3-cloropropoxi) estilbeno como un sólido blanco.

R_f TLC (heptano/acetato de etilo 1/1) = 0,74

Ejemplo 12

[0140]



(3S, 5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, diclorhidrato

[0141]

A Se agita una mezcla de (3S, 5S)-1-(3-cloropropil)-3,5-dimetilpiperidina, clorhidrato, (2,04 g), *trans*-N,N-dimetil-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina (1,98 g) y carbonato de potasio (5,0 g) en N,N-dimetilformamida a una temperatura próxima a 60°C durante la noche. El precipitado se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 90/10/1 a 80/20/1. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan, se concentran a presión reducida para dar 2,25 g de (3S, 5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina. La base se disuelve en etanol y se convierte en el clorhidrato por adición de cloruro de hidrógeno etanólico. La recrystalización en etanol proporciona 1,93 g de (3S, 5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetil-aminociclohex-1-il)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, diclorhidrato, como un polvo blanco que se funde de 240°C.

¹H RMN: (DMSO)

10,7 (s ancho, 1 H, NH), 9,9 (s ancho, 1 H, NH), 7,12 (d, 8,4 Hz, 2H, arom), 6,84 (d, 8,4 Hz, 2H, arom), 3,97 (t, 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,30 a 3,5 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,90 (m, 1H, CHN), 2,66 (m, 6H, 2 CH₃N), 2,45 (m, 1H, CHAr), 2,20-1,95 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 1,60-1,20 (m, 6H), 1,16 (d, 7,4 Hz, 3H, CH₃C), 1,85 (d, 6,5 Hz, 3H, CH₃C)

B (3S, 5S)-1-(3-cloropropil)-3,5-dimetilpiperidina, clorhidrato

Se agita a temperatura ambiente durante 5 h una mezcla de (3S, 5S)-1-(3-hidroxipropil)-3,5-dimetilpiperidina (1,91 g), cloruro de tionilo (0,96 ml) y diclorometano (10 ml), se concentra a presión reducida y se tritura en óxido de dietilo para dar 2,0 g de (3S, 5S)-1-(3-cloropropil)-3,5-dimetilpiperidina, clorhidrato, como un polvo de color beige utilizado sin purificación adicional.

C (3S, 5S)-1-(3-hidroxipropil)-3,5-dimetilpiperidina

Se agita a reflujo durante 24 h una mezcla de (3S, 5S)-3,5-dimetilpiperidina, clorhidrato, (2,58 g), 3-cloro-propanol (1,44 ml), carbonato de potasio (3,58 g) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en acetona (10 ml). El precipitado se filtra y se enjuaga con acetona. El filtrado se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol/trietilamina de 80/20/1 a 50/50/1 para dar 1,9 g de (3S, 5S)-1-(3 hidroxipropil) -3,5-dimetilpiperidina como un aceite amarillo.

D *trans*-N, N-dimetil-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina

A una solución de *trans*-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina, clorhidrato, (3,42 g) en dioxano (75 ml), solución acuosa de formaldehído (11,2 ml, 38%) y la sal monosódica del ácido fosforoso (150 ml, 1 N) se añade una solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio hasta que el pH es neutro. La solución se agita a una temperatura próxima a 60°C durante una hora, se enfría hasta temperatura ambiente y se lleva a pH 7-8 por adición de una solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio. La evaporación del dioxano provoca la precipitación. El precipitado se filtra y se lava con agua. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 90/10/1 a 70/30/1 y trituración en éter dietílico producen un producto crudo que se purifica adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol/amoniaco 80/20/1 para dar *trans*-N,N-dimetil-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina, como un polvo amarillo pálido.

E La *trans*-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina se puede preparar como se describe en el documento WO 01/81295 (Warner-Lambert Company) o de la siguiente manera.

Se agita una suspensión de *trans*-N-bencil-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina (7,69 g) y paladio sobre carbón (800 mg) en metanol (300 ml) a una temperatura cercana a 40°C durante 8 horas bajo una presión de 15 bar de dihidrógeno. La filtración sobre celite y la evaporación del disolvente bajo presión reducida proporcionan 4,9 g de *trans*-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina como un polvo blanco. La *trans*-N-bencil-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina se puede preparar como se describe en el documento WO 01/81295 (Warner-Lambert Company).

F Preparación alternativa de *trans*-N,N-dimetil-4-(4-hidroxifenil)-ciclohexanamina

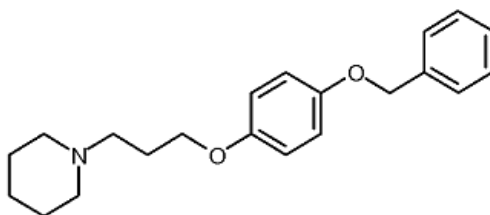
A una solución de *trans*-4-(4-hidroxifenil)-N-metilciclohexanamina, clorhidrato, (1,15 g) en dioxano (50 ml), solución acuosa de formaldehído (3,7 ml, 37%) y la sal monosódica del ácido fosforoso (49 ml, 1 N) se añade una solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio hasta que el pH es neutro. La solución se agita a una temperatura próxima a 60°C durante 2 h, se enfría hasta temperatura ambiente y se lleva a pH 7-8 por adición de solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio. La evaporación del dioxano produce la precipitación. El precipitado se filtra y se lava con agua, a continuación con éter dietílico para dar 1,78 g de *trans*-N,N-dimetil-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina como un sólido blanco.

G *trans*-4-(4-hidroxifenil)-N-metilciclohexanamina

Se agita una mezcla de 4-(4-hidroxifenil)ciclohexanona (3 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y una solución de metilamina en tetrahidrofurano (7,9 ml, 2 M) durante la noche a temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida, se disuelve en una mezcla de diclorometano y metanol (30 ml, 1/1) y se enfría a una temperatura próxima a 0°C. Se añade borohidruro de sodio (822 mg) en porciones y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. El precipitado se filtra y se lava con óxido de dietilo para dar 1,1 g de *trans*-4-(4-hidroxifenil)-N-metilciclohexanamina utilizada sin purificación adicional.

Ejemplo 13

[0142]



1-{3-[4-(benciloxi)fenoxi]propil}piperidina, oxalato

[0143]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de O-bencil-4-(3-cloropropoxi)fenol (500 mg), piperidina (357 µl) y carbonato de potasio (749 mg) en N, N-dimetilformamida (10 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico en etanol, 459 mg de 1-{3-[4-(benciloxi)fenoxi]propil}piperidina, oxalato, como un sólido blanco.

¹H RMN: oxalato (DMSO)

7,34 (m, 5H, arom), 6,91 (d, 9,2 Hz, 2H, arom), 6,83 (d, 9,2 Hz, 2H, arom), 5,00 (s, 2H, PhCH₂O), 3,93 (t, 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,07 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,05 (m, 2H, CH₂), 1,69 (m, 4H, CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂)

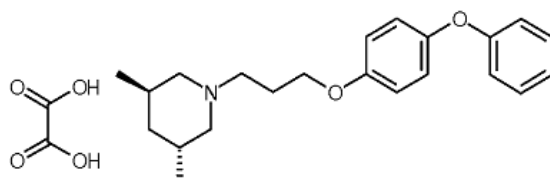
B El O-bencil-4-(3-cloropropoxi)fenol se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SE, pero partiendo de 4-benciloxifenol (2 g), carbonato de potasio (6,90 g) y 1-bromo-3-cloropropano (4,94 ml) en N, N-dimetilformamida (10 ml) se obtienen 2,07 g de O-bencil-4-(3-cloropropoxi)fenol como un sólido blanco.

R_f TLC (heptano/acetato de etilo 1/1) = 0,8

Ejemplo 14

[0144]



trans-1-{3-[4-(fenoxi)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina

[0145]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 4-(3-cloropropoxi)-O-fenilfenol (130 mg), *trans*-3,5-dimetilpiperidina (112 mg), carbonato de potasio (300 mg) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en N, N-dimetilformamida (10 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico en etanol, 65 mg de *trans*-1-{3-[4-(fenoxi)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina como un sólido blanco.

¹H RMN: oxalato (DMSO)

7,32 (m, 2H, arom), 7,95 (m, 7H, arom), 3,99 (t, 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,2-2,5 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,06 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,35 (m, 2H, CH₂), 0,96 (2d, 5,9 Hz, 5,9 Hz, 6H, 2 CH₃)

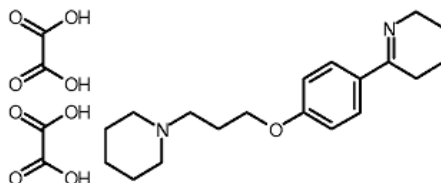
B El 4-(3-cloropropoxi)-O-fenilfenol se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SE, pero partiendo de 4-fenoxifenol (950 mg), carbonato de

potasio (3,2 g) y 1-bromo-3-cloropropano (2,5 ml) en N, N-dimetilformamida (5 ml) se obtienen 0,50 g de 4-(3-cloropropoxi)-O-fenilfenol usado sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo 15

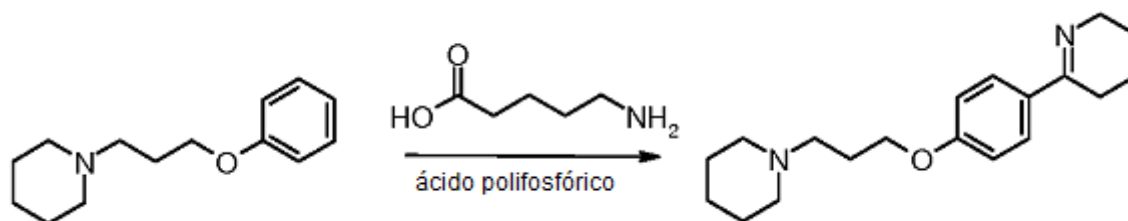
[0146]



6-[4-(3-piperidinopropoxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidropiridina, dioxalato

[0147]

A



Se agita una mezcla de 1-(3-fenoxipropil)piperidina, oxalato, (0,2 g), ácido 5-aminopentanoico (0,076 g) y ácido polifosfórico (2 g) a una temperatura cercana a 100°C durante una hora. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua (25 ml), se alcaliniza mediante la adición de solución de hidróxido de sodio acuoso concentrado con enfriamiento externo y se extrae dos veces con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (25 ml), se secan sobre sulfato de magnesio y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan, se concentran a presión reducida para dar 0,172 g de 6-[4-(3-piperidinopropoxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidropiridina que se disuelve en etanol (2 ml). Se añade una solución de ácido oxálico (0,104 g) en etanol (0,5 ml). El precipitado que aparece en reposo se filtra, se enjuaga con etanol y se seca para dar 200 mg de 6-[4-(3-piperidinopropoxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidropiridina, oxalato, como un polvo blanco que se funde a 104°C.

¹H RMN: oxalato (DMSO)

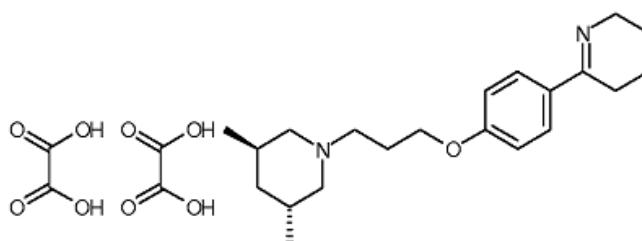
7,88 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 7,06 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 4,11 (t, 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,67 (m, 2H, CH₂), 3,3 a 2,8 (m, 8H, 3 CH₂N, CH₂N), 2,13 (m, 2H, CH₂), 1,72 (m, 8H, 4 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂)

B El 1-(3-fenoxipropil)piperidina, oxalato, se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de O-(3-cloropropil)fenol (382 mg), piperidina (0,79 ml), carbonato de potasio (1,66 g) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en N, N-dimetilformamida (20 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico en etanol, 729 mg de 1-(3-fenoxipropil)piperidina, oxalato, como un sólido blanco que se funde a 183°C.

Ejemplo 16

[0148]



5

trans-6-{4-[3-(3,5-dimetilpiperidino)propoxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidropiridina, dioxalato

[0149]

10

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 6-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidropiridina (755 mg), una mezcla comercial de isómeros *cis*- y *trans*-3,5-dimetilpiperidina (0,796 ml), carbonato de potasio (1,24 g) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en N, N-dimetilformamida (20 ml) se obtienen, después de dos cromatografías sobre gel de sílice, la primera con un gradiente de diclorometano/metanol de 98/2 a 95/5, la segunda con un gradiente de óxido de dietilo/ligroína/trietilamina de 50/49/1 a 75/25/1 y formación de sal con ácido oxálico en etanol y éter dietílico, 83 mg de *trans*-6-{4-[3-(3,5-dimetilpiperidino)propoxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidropiridina, dioxalato, como un sólido blanco que se funde a 72°C.

¹H RMN: oxalato (DMSO)

7,89 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 7,07 (d, 8,7 Hz 2H, arom), 4,11 (t, 5,9 Hz 2H, CH₂O), 3,68 (m, 2H, CH₂), 3,2 a 2,6 (m, 8H, 3 CH₂N, CH₂N), 2,11 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,77 (m, 4H, 2 CH₂), 1,37 (m, 2H, CH₂), 0,96 (2d, 5,9 Hz, 5,9 Hz, 6H, 2 CH₃)

B La 6-[4-(3-cloropropoxi) fenil]-2,3,4,5-tetrahidropiridina se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 15SA, pero partiendo de O-(3-cloropropil)fenol (3,55 g), ácido 5-aminopentanoico (2,39 g) y ácido polifosfórico (36 g) se obtienen 1,563 g de 6-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidropiridina.

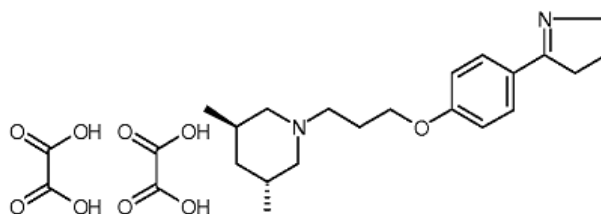
R_f TLC (diclorometano/metanol 95/5) = 0,3

O-(3-cloropropil)fenol puede adquirirse en Aldrich Rare Chemicals and Salor.

Ejemplo 17

[0150]

35



40

trans-1-{3-[4-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, dioxalato

[0151]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 2-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-4,5-dihidro-3H-pirrol (832 mg), una mezcla comercial de isómeros *cis*- y *trans*-3,5-dimetilpiperidina (0,929 ml), carbonato de potasio (1,45 g) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en N, N-dimetilformamida (20 ml) se obtienen, después de dos cromatografías sobre gel de sílice, la primera con un gradiente de diclorometano/metanol de 98/2 a 95/5, la segunda con óxido de dietilo/ligroína/trietilamina 50/49/1 y formación de sal con ácido oxálico en etanol y óxido de dietilo, 254 mg de *trans*-1-{3-[4-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, dioxalato, como un sólido blanco que se funde a 83°C.

¹H RMN: oxalato (DMSO)

7,87 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 7,03 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 4,09 (t, 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,94 (m, 2H, CH₂), 3,2 a 2,5 (m, 8H, 3 CH₂N, CH₂N), 2,03 (m, 6H, 2 CH₂, 2 CH), 1,35 (m, 2H, CH₂), 0,96 (2d, 5,6 Hz, 5,6 Hz, 6H, 2 CH₃)

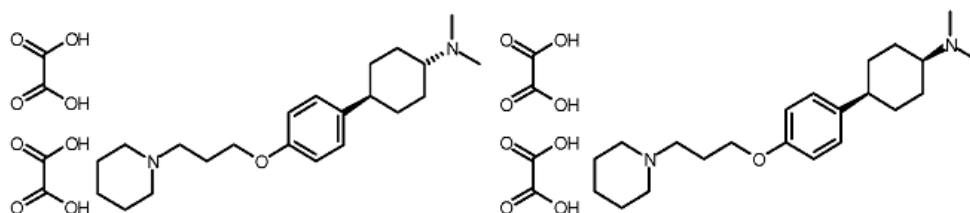
B El 2-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-4,5-dihidro-3H-pirrol se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SA, pero partiendo de O-(3-cloropropil)fenol (3,41 g), ácido 4-aminobutanoico (2,06 g) y ácido polifosfórico (36 g) se obtienen 0,44 g de 2-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-4,5-dihidro-3H-pirrol.

R_f TLC (diclorometano/metanol 95/5) = 0,23

Ejemplo 18

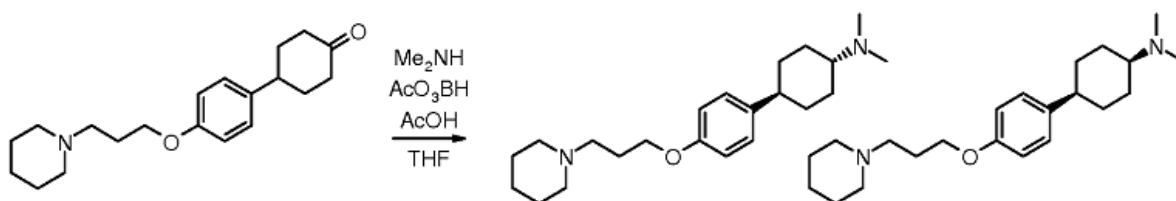
[0152]



1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina, dioxalato, y 1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina, dioxalato

[0153]

A



A una solución de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}piperidina (740 mg) en tetrahidrofurano (9 ml), se añaden sucesivamente una solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (2,3 ml), ácido acético (141 μ l) y triacetoxiborohidruro de sodio (845 mg). La mezcla se agita durante tres horas a temperatura ambiente.

Se añade una cantidad adicional de una solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (0,7 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (253 mg) y ácido acético (42 μ l). La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente, después se añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml). La mezcla se extrae con acetato de etilo (tres veces 50 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran a presión reducida y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de ligroína/óxido de dietilo/trietilamina/metanol de 80/20/1/0,1 a 20/80/1/0,1, a continuación con un gradiente de óxido de dietilo/trietilamina/metanol de 100/1/0,1 a 90/1/10. Las fracciones que contenían los productos se agrupan y se concentran a presión reducida.

Se obtienen los siguientes productos en orden de elución: 348 mg de 1-{3-[4-(4-dimetilaminociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina (isómero A) como un aceite amarillo y 187 mg de 1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina (isómero B) como un sólido amarillo.

Estos dos isómeros son salados por separado con 182 mg y 98 mg de ácido oxálico, respectivamente, en etanol para dar 466 mg de 1-{3-[4-(4-dimetilaminociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina, dioxalato, (isómero a) y 280 mg de 1-{3-[4-(4-dimetilaminociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina, dioxalato (isómero B)

^1H RMN: oxalato (DMSO)

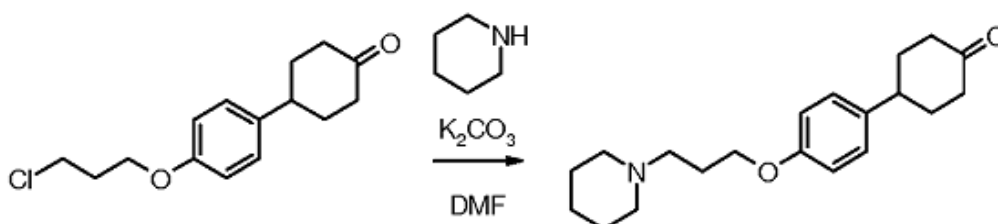
isómero A:

7,19 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 6,83 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 3,96 (t, 5,9 Hz, 2H, CH_2O), 2,90 (m, 7H, 3 CH_2N , CHN), 2,62 (m, 6H, 2 CH_3N), 2,47 (m, 1 H, CHAr), 2,0-1,3 (m, 16H, 8 CH_2)

isómero B:

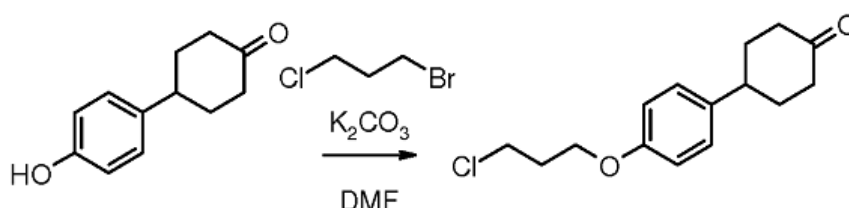
7,09 (d, 8,6 Hz, 2H, aromático), 6,82 (d, 8,6 Hz, 2H, aromático), 3,94 (t, 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 3,07 (m, 1 H, CHN), 2,82 (m, 6H, 3 CH_2N), 2,65 (m, 6H, 2 CH_3N), 2,38 (m, 1 H, CHAr), 1,90 (m, 6H, 3 CH_2), 1,60 (m, 10H, 5 CH_2)

B



La 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}piperidina se puede preparar de la siguiente manera:

Se calienta una suspensión de carbonato de potasio (3,11 g) en una mezcla de 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]ciclohexanona (2 g), piperidina (2,22 ml) y N, N-dimetilformamida (40 ml) durante tres horas a una temperatura próxima a 110°C, después se agita durante veinte horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra a presión reducida y se disuelve en acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se lava dos veces con agua (100 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol de 95/5 a 90/10. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran a presión reducida, produciendo 1,94 g de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}piperidina como un sólido amarillo usado sin purificación adicional.

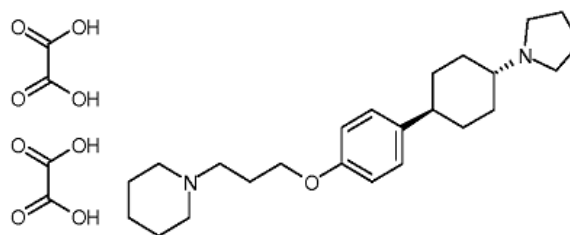


La 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]ciclohexanona se puede preparar de la siguiente manera:

Se agita una suspensión de carbonato de potasio (12,4 g) en una mezcla de 4-(4-hidroxifenil)ciclohexanona (3,42 g) y N, N-dimetilformamida (18 ml) durante 24 h a temperatura ambiente. Se añade óxido de dietilo (63 ml) y la mezcla se filtra. La parte insoluble se lava dos veces con óxido de dietilo (15 ml). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con agua (50 ml, a continuación 30 ml), se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida proporcionando 4,6 g de 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]ciclohexanona como un sólido blanco usado sin purificación adicional.

Ejemplo 19

[0154]



1-{3-[4-(cis-4-tetrametilenaminociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina, dioxalato, y 1-{3-[4-(trans-4-tetrametilenaminociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina, dioxalato

[0155] Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 18SA, pero partiendo de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}piperidina (0,5 g), pirrolidina (159 µl), ácido acético (91 µl) y triacetoxiborohidruro de sodio (504 mg) en tetrahidrofurano (6 ml), se obtienen los siguientes productos en orden de elución, después de la formación de sal con ácido oxálico, 292 mg de 1-{3-[4-(4-pirrolidinociclohexil)fenoxi]propil}piperidina (isómero A) que se funde a 168°C y 168 mg de 1-{3-[4-(4-pirrolidinociclohexil)fenoxi]propil}piperidina (isómero B) que se funde a 160°C.

¹H RMN: oxalato (DMSO)

Isómero A:

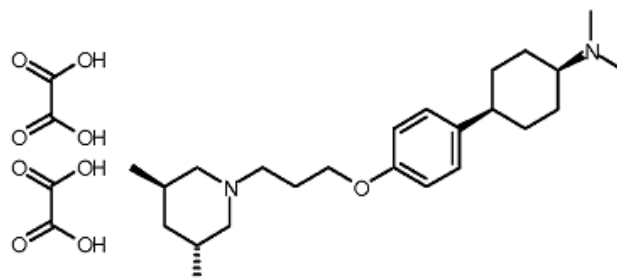
7,19 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 6,81 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 3,96 (t, 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,17 (m, 4H, 2 CH₂ N), 3,09 (m, 1H, CHN), 2,88 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,59 (m, 1H, CHAr), 2,0-1,3 (m, 20H, 10 CH₂)

isómero B:

7,10 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 6,82 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 3,96 (t, 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,15 (m, 11 H, 5 CH₂N, CHN), 2,40 (m, 1H, CHAr), 2,2 a 1,3 (m, 20H, 10 CH₂)

Ejemplo 20

[0156]



trans-1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, dioxalato, y *trans*-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, dioxalato

[0157]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 18SA, pero partiendo de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-oxociclohexil) fenoxi]propil}piperidina (780 mg), una solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (1,36 ml), ácido acético (136 μ l) y triacetoxiborohidruro de sodio (722 mg) en tetrahidrofurano (8 ml), se obtienen los siguientes productos en orden de elución, después de la formación de sal con ácido oxálico, 292 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-dimetilaminociclohexilo)fenoxi]propil}piperidina (isómero A) que se funde a 98°C y 393 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-dimetilaminociclohexilo)fenoxi]propil}piperidina (isómero B) que se funde a 162°C.

^1H RMN: oxalato (DMSO)

isómero A:

7,19 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 6,82 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 3,95 (t, 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,09 (m, 1H, CHN), 2,68 (m, 10H, 2 CH₂N, 2 CH₃N), 2,46 (m, 3H, CH₂N, CHAr), 2,0-1,5 (m, 12H, 5 CH₂, CH₂), 1,29 (m, 2H, CH₂), 0,92 (2d, 6,8 Hz, 6,8 Hz, 6H, 2 CH₃)

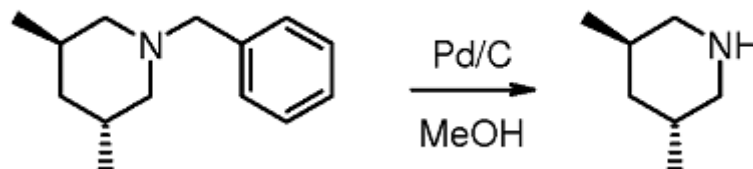
Isómero B:

7,10 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 6,82 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 3,95 (t, 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,14 (m, 1H, CHN), 2,72 (m, 10H, 2 CH₂ N, 2 CH₃N), 2,46 (m, 3H, CH₂N, CHAr), 2,1 a 1,8 (m, 8H, CH₂, 2 CH, 4 CH₂ eq.), 1,7 a 1,2 (m, 6H, CH₂, 4 CH₂ axial), 0,92 (2d, 6,8 Hz, 6,8 Hz, 6H, 2 CH₃)

B La *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}piperidina se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 18SB, pero partiendo de carbonato de potasio (1,71 g), 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]ciclohexanona (1,5 g), clorhidrato de *trans*-3,5-dimetilpiperidina (1,01 g) y N, N-dimetilformamida (20 ml), la purificación del crudo con dos cromatografías con un gradiente de heptano/acetato de etilo de 4/1 a 0/1 para la primera y ligroína/óxido de dietilo/trietilamina de 80/20/1 a 50/50/1 para la segunda, se obtienen 303 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}piperidina.

C



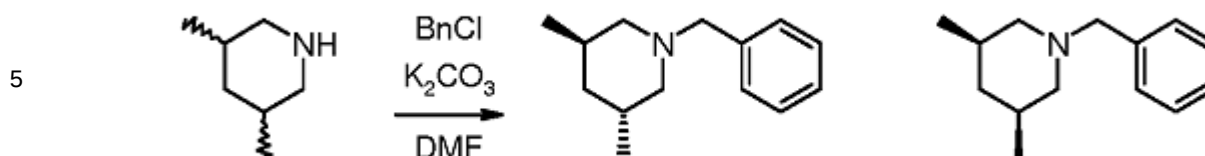
El clorhidrato de *trans*-3,5-dimetilpiperidina se puede preparar de la siguiente manera:

Se agita una suspensión de 10% de paladio sobre carbón (1,5 g) en una mezcla de *trans*-1-bencil-3,5-dimetilpiperidina (7,65 g) y metanol (100 ml) bajo 15 bar de dihidrógeno a 40°C por 15 h. El medio de reacción se filtra sobre una almohadilla de celite y se añade una solución etérea de ácido clorhídrico. El clorhidrato se filtra y se seca para dar 3,43 g de clorhidrato de *trans*-3,5-dimetilpiperidina como un sólido de color rosa usado sin purificación adicional.

^1H RMN: clorhidrato de (DMSO)

2,90 (m, 2H, CH₂N), 2,63 (m, 2H, CH₂N), 1,95 (m, 2H, 2 CH), 1,37 (dd 5,7 Hz, 5,7 Hz, 2H, CH₂), 0,95 (2d, 7,1 Hz, 7,1 Hz, 6H, 2 CH₃)

D

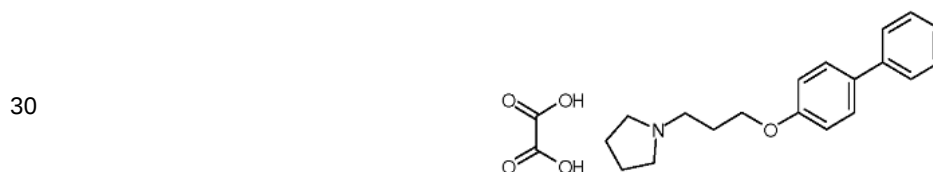


10 La *trans*-1-bencil-3,5-dimetilpiperidina se puede preparar de la siguiente manera:
Se agita una suspensión de carbonato de potasio (83 g) en una mezcla de cloruro de bencilo (37 g), 3,5-dimetilpiperidina (30 g de una mezcla comercial de isómeros *cis* y *trans*) y N,N-dimetilformamida (200 ml) durante 15 h a una temperatura cercana a 60°C. La mezcla se filtra, se concentra a presión reducida y se diluye en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de óxido dietílico/ligroína/trietilamina 20/80/1 como eluyente para dar 8 g de *trans*-1-bencil-3,5-dimetilpiperidina como un aceite incoloro utilizado sin purificación adicional.

15 ¹H RMN (DMSO)
20 7,28 (m, 5H, arom), 3,52 (d, 13,5 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3,37 (d, 13,5 Hz, 1H, CH₂Ph), 2,38 (m, 2H, CH₂ N), 2,06 (m, 2H, CH₂N), 1,90 (m, 2H, 2 CH), 1,29 (dd, 5,7 Hz, 5,7 Hz, 2H, CH₂), 0,96 (2d, 7,1 Hz, 7,1 Hz, 6H, 2 CH₃)

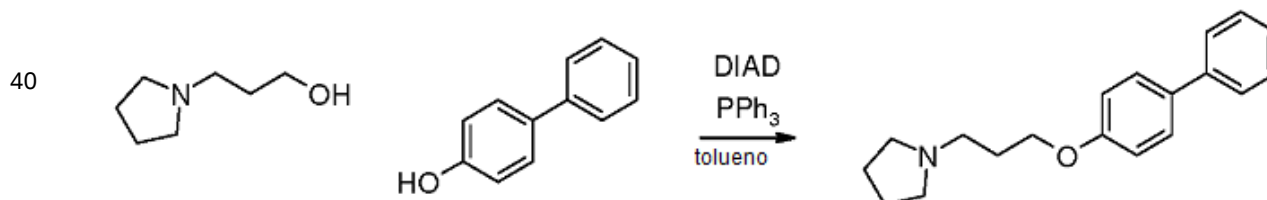
Ejemplo 21

25 **[0158]**



35 1-{3-[(bifenil-4-il)oxi]propil}pirrolidina, oxalato

[0159]



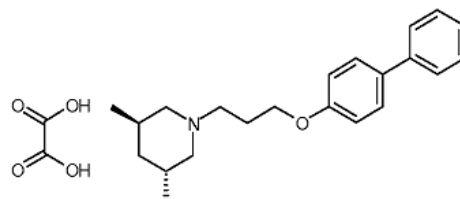
[0160] Se agita una mezcla de 1-(3-hidroxipropil)pirrolidina (400 mg), trifenilfosfina (812 mg) en tolueno (18 ml) durante cinco minutos a temperatura ambiente, se añade entonces 1-hidroxi-bifenilo (493 mg). La mezcla se enfría y se añade azodicarboxilato de diisopropilo (609 µl). La mezcla se agita durante 48 horas a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y se extrae con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se lava con acetato de etilo, después se alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N y se extrae dos veces con acetato de etilo. Estos extractos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran a presión reducida, se diluyen con óxido de dietilo y se mezclan con una solución de ácido oxálico (169 mg) disuelto en acetona. El precipitado se filtra, se lava con óxido de dietilo y se seca para dar 480 mg de 1-{3-[(bifenil-4-il)oxi]propil}pirrolidina, oxalato, como un sólido blanco que se funde a 201°C.

55 ¹H RMN: oxalato (DMSO)
7,58 (m, 4H, arom), 7,40 (m, 2H, arom), 7,27 (m, 1 H, arom), 7,00 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 4,06 (t, 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,22 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,10 (m, 2H, CH₂), 1,91 (m, 4H, 2 CH₂)

60 La 1-(3-hidroxipropil)pirrolidina se puede obtener tal como se describe por J. Cossy y M. Guha, Tetrahedron Lett., 35 (11) 1715-8 (1994)

Ejemplo 22

65 **[0161]**



trans-1-{3-[(bifenil-4-il)oxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, oxalato

[0162] Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 1-(3-cloropropoxi)bifenilo (1,23 g), una mezcla comercial de *cis* y *trans*-3,5-dimetilpiperidina (1,32 ml), carbonato de potasio (2,07 g) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en N, N-dimetilformamida (20 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico (85 mg), 349 mg de *trans*-1-{3-[(bifenil-4-il)oxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, oxalato, como un polvo blanco que se funde a 176°C.

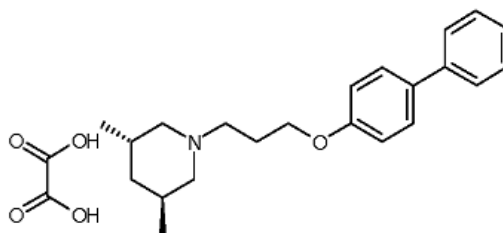
¹H RMN: oxalato (DMSO)

7,58 (m, 4H, arom), 7,40 (m, 2H, arom), 7,29 (m, 1 H, arom), 7,00 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 4,05 (t, 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,05 (m, 4H, 2 CH₂N), 2,75 (m, 2H, CH₂N), 2,08 (m, 4H, CH 2, 2 CH), 1,37 (m, 2H, CH₂), 0,96 (2d, 6,8 Hz, 6,8 Hz, 6H, 2 CH₃)

El 1-(3-cloropropoxi)bifenilo se puede preparar tal como se describe por A. Rampa et al., J. Med. Chem. 44 (23) 3810-20 (2001) o D.A. Walsh et al., J. Med. Chem. 32 (1) 105-8 (1998).

Ejemplo 23

[0163]



(3S, 5S)-1-{3-[(bifenil-4-il)oxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, oxalato

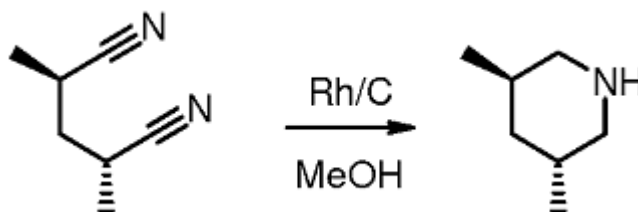
[0164]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 1-(3-cloropropoxi)bifenilo (440 mg), (3S, 5S)-3,5-dimetilpiperidina (230 mg), carbonato de potasio (800 mg) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en N, N-dimetilformamida (10 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico, 34 mg de (3S, 5S)-1-{3-[(bifenil-4-il)oxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, oxalato, como un polvo blanco.

¹H RMN: oxalato (DMSO)

7,58 (m, 4H, arom), 7,40 (m, 2H, arom), 7,29 (m, 1 H, arom), 7,00 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 4,05 (t, 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,05 (m, 4H, 2 CH₂N), 2,75 (m, 2H, CH₂N), 2,08 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,37 (m, 2H, CH₂), 0,96 (2d, 6,8 Hz, 6,8 Hz, 6H, 2 CH₃)

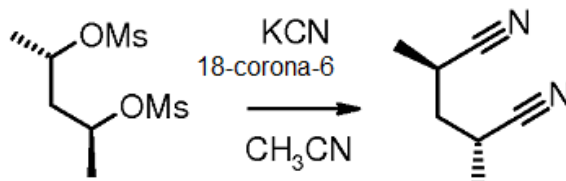
B



La (3S, 5S)-3,5-dimetilpiperidina se puede obtener de la siguiente manera:

Se agita una suspensión de 5% de rodio sobre alúmina (13 g) en una solución de (2S, 4S)-2,4-dimetilpentandinitrilo (6,5 g) en 400 ml de metanol bajo una atmósfera de dihidrógeno durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra sobre una almohadilla de celite y el filtrado se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol de 95/5 a 90/10. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para proporcionar 650 mg de (3S, 5S)-3,5-dimetilpiperidina como un aceite de color naranja utilizado sin ninguna purificación adicional.

C

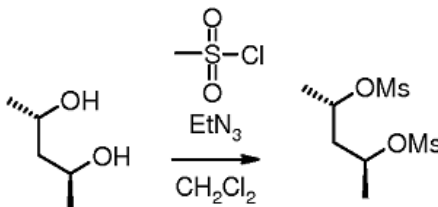


El (2S, 4S)-2,4-dimetilpentandinitrilo se puede obtener de la siguiente manera:

Se agita una suspensión de cianuro de potasio (36 g) en una solución de (2R, 4R)-2,4-pentanodiol dimetanosulfonato (36 g) disuelto en acetonitrilo (77 ml) durante la noche bajo reflujo. La mezcla se reparte entre diclorometano (200 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica se extrae seis veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran a presión reducida y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo de 4/1 a 2/1 para dar 8,3 g de (2S, 4S)-2,4-dimetilpentandinitrilo como un sólido amarillo usado sin purificación adicional.

R_f TLC (heptano/acetato de etilo 2/1) = 0,5

D

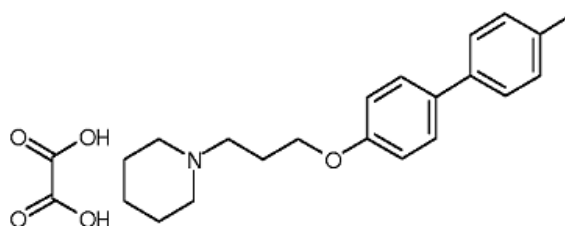


El (2R, 4R)-2,4-pentanodiol dimetanosulfonato se puede obtener de la siguiente manera:

Se enfría una solución de (2R, 4R)-2,4-pentanodiol (15,0 g), trietilamina (45,2 ml) y diclorometano (350 ml) a una temperatura cercana a 0°C. Se añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo (24,5 ml). La mezcla se agita durante 3 h a una temperatura cercana a 0°C, se hidroliza con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1,5 N (100 ml) y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, a continuación, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida para dar 36,06 g de (2R, 4R)-2,4-pentanodiol dimetanosulfonato como un aceite marrón utilizado sin purificación adicional.

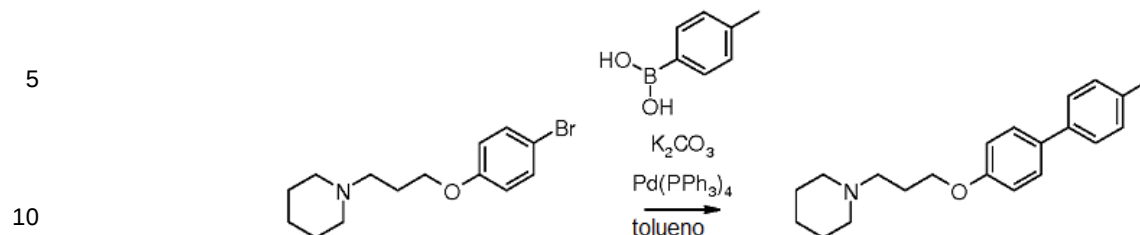
Ejemplo 24

[0165]



1-{3-[(4'-metilbifenil-4-il)oxi]propil}piperidina, oxalato

[0166]



[0167] Se calienta durante la noche una suspensión de carbonato de potasio (290 mg) y tetrakis(trifenil)fosfina paladio (49 mg) en una solución de 1-[3-(4-bromofenoxi)propil]piperidina (250 mg) y ácido 4-metilbencenoborónico (228 mg) en tolueno (5 ml) a una temperatura cercana a 100°C. La mezcla se diluye con acetato de etilo (200 ml), se lava con una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (3 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano, a continuación diclorometano/metanol/amoniaco 99/1/0,5. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan, se concentran a presión reducida y se salan con ácido oxálico para dar 70 mg de 1-[3-[(4'-metilbifenil-4-il)oxi]propil]piperidina, oxalato, como un sólido blanco que se funde a 195°C.

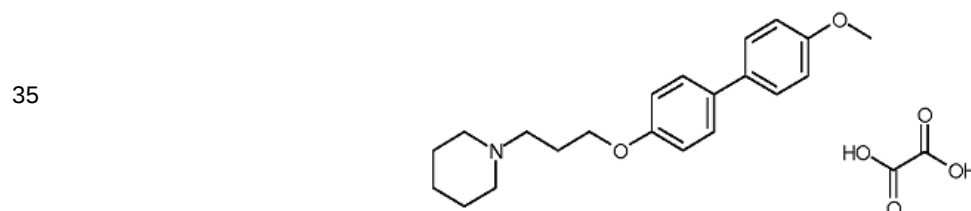
¹H RMN de oxalato de (DMSO)

7,55 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 7,47 (d, 8,0 Hz, 2H, arom), 7,21 (d, 8,0 Hz, 2H, arom), 6,98 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 4,02 (t, 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,1 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,29 (s, 3H, ArMe), 2,08 (m, 2H, CH₂), 1,71 (m, 4H, 2 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂)

[0168] La 1-[3-(4-bromofenoxi)propil]piperidina se puede preparar como se describe en el documento EP 9905744

Ejemplo 25

[0169]



1-[3-[(4'-metoxibifenil-4-il)oxi]propil]piperidina, oxalato

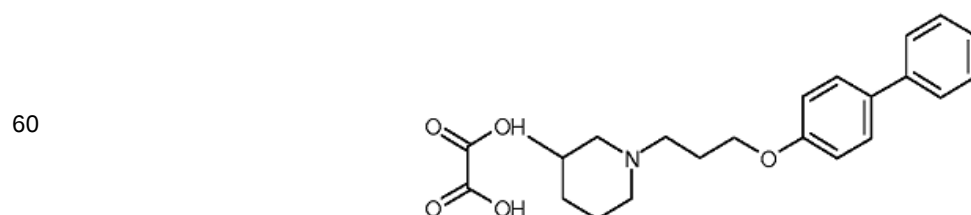
[0170] Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 24, pero partiendo de 1-[3-(4-bromofenoxi)propil]piperidina (250 mg), carbonato de potasio (696 mg), ácido 4-metoxibencenoborónico (638 mg) y tetrakis(trifenil)fosfina paladio (194 mg) en tolueno (7 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico, 174 mg de 1-[3-[(4'-metoxibifenil-4-il)oxi]propil]piperidina, oxalato, como un sólido blanco que se funde a 188°C.

¹H RMN oxalato (DMSO)

7,52 (d, 8,4 Hz, 4H, arom), 6,96 (d, 8,4 Hz, 4H, arom), 4,04 (t, 6,3 Hz, 2H, CH₂O), 3,75 (s, 3H, CH₃O), 3,15 a 3,5 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,10 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, 2 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂)

Ejemplo 26

[0171]



(RS)-1-[3-[(bifenil-4-il)oxi]propil]-3-metilpiperidina, oxalato

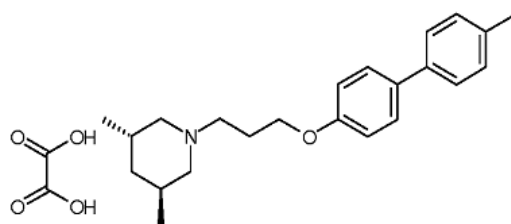
[0172] Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 1-(3-cloropropoxi)bifenilo (493 mg), (RS)-3-metilpiperidina (470 μ l), carbonato de potasio (830 mg) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en N,N-dimetilformamida (10 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico, 478 mg de (RS)-1-{3-[(bifenil-4-il)oxi]propil}-3-metilpiperidina, oxalato, como un sólido blanco que se funde a 173°C.

¹H RMN oxalato (DMSO)

7,58 (m, 4H, arom), 7,37 (m, 2H, arom), 7,28 (m, 1 H, arom), 6,99 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 4,05 (t, 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,35 (m, 2H, 2 CH₂N eq.), 3,08 (t, 7,7 Hz, 2H, CH₂N), 2,70 (m, 1H, 1 CH₂N axial), 2,47 (m, 1H, 1 CH₂N ax), 2,14 (m, 2H, CH₂), 1,81 (m, 4H, CH₂, CH, 1 CH₂ eq), 1,06 (m, 1 H, 1 CH₂ ax), 0,87 (d, 6,6 Hz, 3H, CH₃)

Ejemplo 27

[0173]



trans-3,5-dimetil-1-{3-[(4'-metilbifenil-4-il)oxi]propil}piperidina, oxalato

[0174]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 4-(3-cloropropoxi)-4'-metilbifenilo (274 mg), 3,5-dimetilpiperidina (280 μ l de una mezcla comercial de isómeros *cis* y *trans*), carbonato de potasio (4,34 mg) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en N, N-dimetilformamida (6,5 ml) se obtienen, después de dos cromatografías sobre gel de sílice con óxido de dietilo/ligroína/trietilamina 20/80/1 para la primera y ligroína/trietilamina 100/1, a continuación 90/10/1 para la segunda, y la formación de sal con 14,3 mg de ácido oxálico en etanol, 47 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[(4'-metilbifenil-4-il)oxi]propil}piperidina, oxalato, como un sólido blanco.

¹H RMN oxalato (DMSO)

7,55 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 7,47 (d, 8,1 Hz, 2H, arom), 7,20 (d, 8,1 Hz, 2H, arom), 6,97 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 4,05 (t, 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,10 a 2,6 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,30 (s, 3H, ArCH₃), 2,07 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,36 (m, 2H, CH₂), 0,96 (2d, 6,5 Hz, 6,5 Hz, 6H, 2CH₃)

B El 4-(3-cloropropoxi)-4'-metilbifenilo se puede preparar de la siguiente manera:

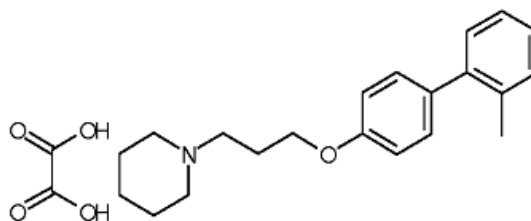
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SE, pero partiendo de 4-hidroxi-4'-metilbifenilo (194 mg), carbonato de potasio (720 mg) y 1-bromo-3-cloropropano (517 μ l) en N, N-dimetilformamida (1,5 ml) se obtienen 274 g de 4-(3-cloropropoxi)-4'-metilbifenilo.

R_f TLC (heptano/acetato de etilo 2/1) = 0,82

[0175] El 4-hidroxi-4'-metilbifenilo se puede preparar tal como se describe por H. Sakurai et al. J. Org. Chem. 67 (8) 2721-2 (2002).

Ejemplo 28

[0176]



1-{3-[(2'-metilbifenil-4-il)oxi]propil}piperidina, oxalato

[0177]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 4-(3-cloropropoxi)-2'-metilbifenilo (157 mg), piperidina (100 μ l), carbonato de potasio (207 mg) y una cantidad catalítica de potasio yoduro en N, N-dimetilformamida (10 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico, 77 mg de 1-{3-[(2'-metilbifenil-4-il)oxi]propil}piperidina, oxalato, como un sólido blanco que se funde a 173°C.

¹H RMN oxalato (DMSO)

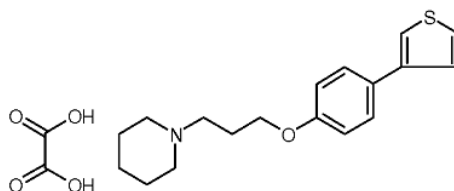
7,20 (m, 6H, arom), 6,97 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 4,05 (t, 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,11 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,19 (s, 3H, ArMe), 2,10 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, 2 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂)

B El 4-(3-cloropropoxi)-2'-metilbifenilo se puede obtener de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SE, pero partiendo de 4-hidroxi-2'-metilbifenilo (0,55 g), carbonato de potasio (2,07 g) y 1 bromo-3-cloropropano (1,48 ml) en N, N-dimetilformamida (20 ml) se obtienen 913 mg de 4-(3-cloropropoxi)-2'-metilbifenilo utilizado sin purificación adicional.

Rf TLC (heptano/acetato de etilo 2/1) = 0,7

[0178] El 4-hidroxi-2'-metilbifenilo se puede obtener tal como se describe por M.P. Capparelli et al. J. Org. Chem. 52 (22) 4953-61 (1987) o R.J. Edsall et al. Bioorg. Medicina. Chem. 11 (16) 3457-74 (2003).

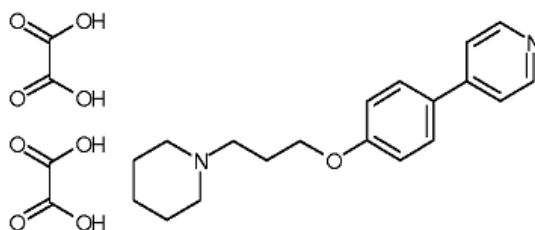
Ejemplo 29**[0179]**

1-{3-[4-(3-tienil)fenoxi]propil}piperidina, oxalato

[0180] Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 24, pero partiendo de 1-[3-(4-bromofenoxi)propil]piperidina (250 mg), carbonato de potasio (695 mg), ácido tiofeno-3-borónico (536 mg) y tetraquistrifenilfosfina paladio (194 mg) en tolueno (5 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico, 161 mg de 1-{3-[4-(3-tienil)fenoxi]propil}piperidina, oxalato, como un sólido blanco que se funde a 217°C.

¹H RMN oxalato (DMSO)

7,70 (s, 1 H, tiofeno), 6,58 (m, 3H, 2 arom, 1 tiofeno), 7,47 (d, 5,0 Hz, 1H, tiofeno), 6,94 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 4,04 (t, 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,10 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,08 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, 2 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂)

Ejemplo 30**[0181]**

1-{3-[4-(4-piridil)fenoxi]propil}piperidina, oxalato

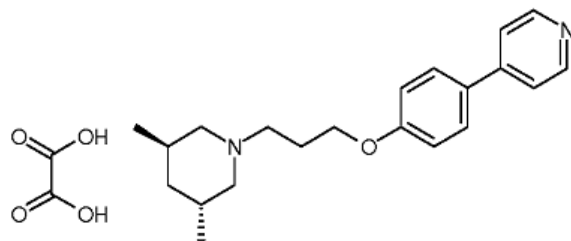
[0182] Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 24, pero partiendo de 1-[3-(4-bromofenoxi)propil]piperidina (364 mg), carbonato de potasio (388 mg) en agua (4 ml), ácido piridin-4-borónico (300 mg) y tetrakis(trifenil)fosfina paladio (141 mg) en tolueno (8 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico, 116 mg de 1-{3-[4-(4-piridil)fenoxi]propil}piperidina, oxalato

¹H RMN oxalato (DMSO)

8,56 (dd, 4,7 Hz, 1,4 Hz, 2H, piridina), 7,76 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 7,65 (dd, 4,7 Hz, 1,4 Hz, 2H, piridina), 7,06 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 4,09 (t, 6 Hz, 2H, CH₂O), 3,5 a 2,8 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,12 (m, 2H, CH₂), 1,80 -1,3 (m, 6H, 3 CH₂)

Ejemplo 31

[0183]



trans-3,5-dimetil-1- {3-[4-(4-piridil)fenoxi]propil}piperidina, oxalato

[0184]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 24, pero partiendo de *trans*-3,5-dimetil-1-[3-(4-bromofenoxi)propil]piperidina (326 mg), carbonato de potasio (414 mg) en agua (4 ml), ácido piridin-4-borónico (246 mg) y tetrakis(trifenil)fosfina paladio (116 mg) en tolueno (8 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico, 80 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-piridil)fenoxi]propil}piperidina, oxalato, como un sólido blanco.

¹H RMN oxalato (DMSO)

8,56 (d, 6,1 Hz, 2H, piridina), 7,74 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 7,61 (d, 6,1 Hz, 2H, piridina), 7,05 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 4,10 (t, 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 2,93 (m, 4H, 2 CH₂N), 2,62 (m, 2H, CH₂N), 2,05 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,35 (dd, 5,8 Hz, 5,8 Hz, 2H, CH₂), 0,96 (2d, 6,9 Hz, 6,9 Hz, 6H, 2 CH₃)

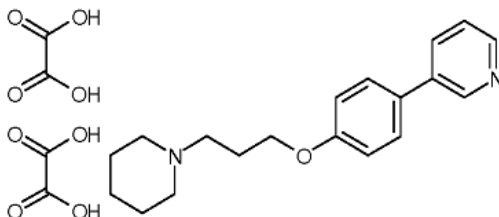
B La *trans*-3,5-dimetil-1-[3-(4-bromofenoxi)propil]piperidina se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 1-bromo- 4-(3-cloropropoxi)benceno (383 mg), *trans*-3,5-dimetilpiperidina (663 mg), carbonato de potasio (1,06 g) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en acetonitrilo (10 ml) se obtienen, después de la cromatografía sobre sílice gel utilizando un gradiente de diclorometano/metanol de 0 a 2%, 585 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-[3-(4-bromofenoxi)propil]piperidina como un aceite amarillo que se utiliza sin purificación adicional.

[0185] El 1-bromo-4-(3-cloropropoxi)benceno se puede preparar tal como se describe por S. Yakabe et al., Organic Preparations and Procedures International (1998), 30 (2), 218-222.

Ejemplo 32

[0186]



1-{3-[4-(3-piridil)fenoxi]propil}piperidina, oxalato

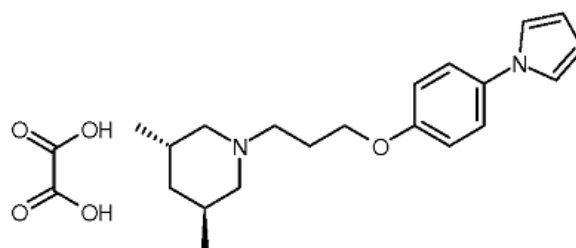
[0187] Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 24, pero partiendo de 1-[3-(4-bromofenoxi)propil]piperidina (364 mg), carbonato de potasio (388 mg) en agua (4 ml), ácido piridin-3-borónico (300 mg) y tetrakis(trifenil)fosfina paladio (141 mg) en tolueno (8 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico, 75 mg de 1-{3-[4-(3-piridil)fenoxi]propil}piperidina, oxalato

¹H RMN oxalato (DMSO)

8,83 (d, 1,8 Hz, 1H, piridina), 8,49 (dd, 4,7 Hz, 1,4 Hz, 1H, piridina), 7,99 (dt, 7,9 Hz, 1,8 Hz, 1 H, piridina), 7,66 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 7,42 (dd, 4,7 Hz, 7,9 Hz, 1 H, piridina), 7,05 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 4,07 (t, 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,11 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,10 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, 2 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂)

Ejemplo 33

[0188]



trans-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirrol-1-il)fenoxi]propil}piperidina, oxalato

[0189]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 1-[4-(3-cloropropoxi)fenil]pirrol (236 mg), *trans*-3,5-dimetilpiperidina (190 mg), una cantidad catalítica de yoduro de potasio y carbonato de potasio (600 mg) en N, N-dimetilformamida (10 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico, 257 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirrol-1-il)fenoxi]propil}piperidina, oxalato, como un sólido blanco.

¹H RMN oxalato (DMSO)

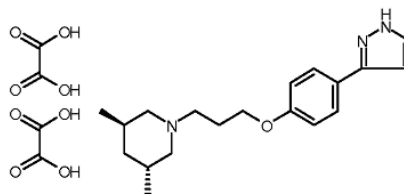
7,43 (d, 8,8 Hz, 2H, arom), 7,19 (d, 2 Hz, 2H, pirrol), 7,99 (d, 8,8 Hz, 2H, arom), 6,19 (m, 2H, pirrol), 4,04 (t, 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,00 (m, 4H, 2 CH₂N), 2,71 (m, 2H, CH₂N), 2,06 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,36 (dd, 5,6 Hz, 5,6 Hz, 2H, CH₂), 0,97 (2d, 7,0 Hz, 7,0 Hz, 6H, 2 CH₃)

B El 1-[4-(3-cloropropoxi)fenil]pirrol se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SE, pero partiendo de 1-(4-hidroxifenil)pirrol (0,8 g), carbonato de potasio (3,2 g) y 1-bromo-3-cloropropano (2,5 ml) en N, N-dimetilformamida (10 ml) se obtienen 1,37 g de 1-[4-(3-cloropropoxi)fenil]pirrol como un sólido marrón utilizado sin purificación adicional.

Ejemplo 34

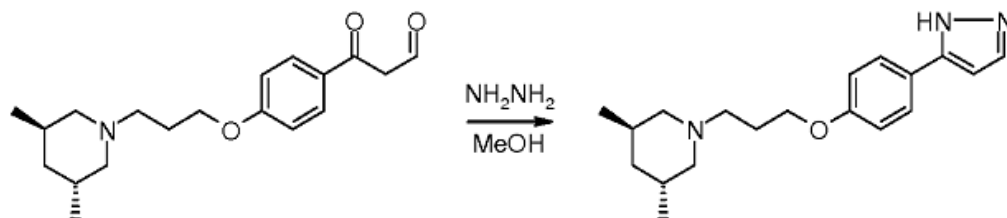
[0190]



trans-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirazol-3-il)fenoxi]propil}piperidina, oxalato

[0191]

A



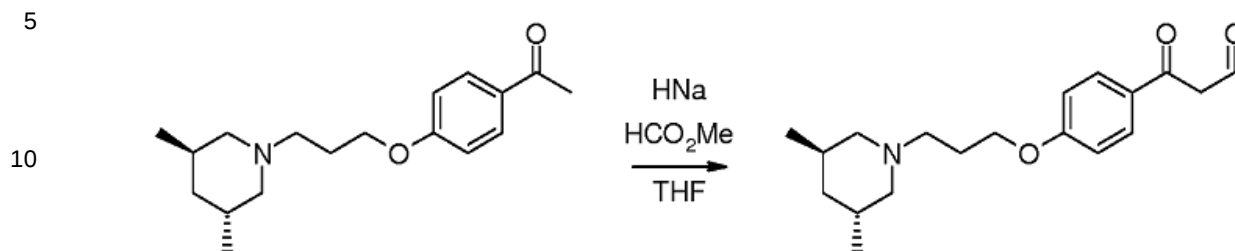
Se agita una solución de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(3-oxopropanoil)fenoxi]propil}-piperidina (200 mg) en una mezcla de hidrato de hidrazina (50 µl) y metanol (4 ml) durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan, se concentran a presión reducida y salan con ácido oxálico para dar 142 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirazol-3-il)fenoxi]propil}piperidina, oxalato, como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN oxalato (DMSO)

7,67 (m, 3H, 2 arom, 1 pirazol), 6,95 (m, 2H, arom), 6,54 (m, 1 H, pirazol), 4,06 (m, 2H, CH₂O), 3,07 (m, 4H, 2 CH₂

N), 2,78 (m, 2H, CH₂N), 2,09 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,39 (m, 2H, CH₂), 0,98 (m, 6H, 2 CH₃)

B



La *trans*-3,5-dimetil-1-[3-[4-(3-oxopropanoil)fenoxi]propil]piperidina se puede preparar de la siguiente manera:

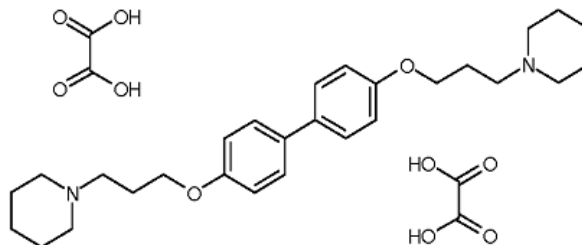
A una suspensión de hidruro de sodio (82 mg, 60% en parafina) se añade formiato de metilo (150 µl) y una solución de *trans*-3,5-dimetil-1-[3-(4-acetil-fenoxi)propil]piperidina (610 mg) en tetrahidrofurano (0,4 ml). La mezcla se agita durante dos horas a temperatura ambiente y después se hidroliza con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N manteniendo el pH alcalino. La solución se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran a presión reducida y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan, se concentran a presión reducida para dar 100 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-[3-[4-(3-oxopropanoil)fenoxi]propil]piperidina como un aceite amarillo pálido que es utilizado rápidamente, sin más purificación en el siguiente paso.

R_f TLC (diclorometano/metanol 90/10) = 0,52

La *trans*-3,5-dimetil-1-[3-(4-acetilfenoxi)propil]piperidina se puede preparar tal como se describe en EP9905744

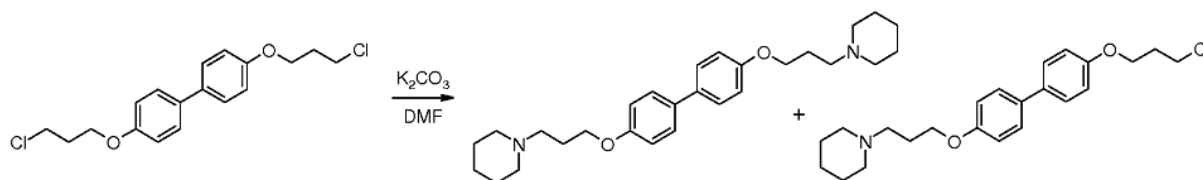
Ejemplo 35

[0192]



di-1,1'-((bifenil-4,4'-diil)bis[oxi(propan-1,3-diil)])piperidina, dioxalato

[0193]



[0194] Se agita una suspensión de carbonato de potasio (0,8 g) en una mezcla de 4,4'-bis-(3-cloropropoxi)fenilo (0,65 g), piperidina (0,33 g) y N,N-dimetilformamida (5 ml) durante seis días a temperatura ambiente. La mezcla se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5. Las fracciones que contenían el producto monoaminado se agrupan y se concentran para dar 0,2 g de 1-[3-[4'-(3-cloropropoxi)bifen-4-iloxi]propil]piperidina. Las fracciones que contenían el producto diaminado se agrupan y se concentran para dar 0,11 g de di-1,1'-((bifenil-4,4'-diil)bis[oxi(propan-1,3-diil)])piperidina como un sólido blanco que se sala con 46 mg de ácido oxálico en etanol para dar 0,11 g de di-1,1'-((bifenil-4,4'-diil)bis[oxi(propan-1,3-diil)])piperidina, dioxalato, como un sólido blanco.

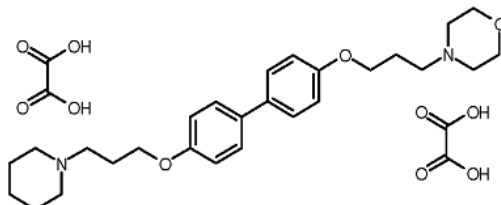
¹H RMN oxalato (DMSO)

7,50 (d, 8,6 Hz, 4H, arom), 6,96 (d, 8,6 Hz, 4H, arom), 4,02 (t, 6 Hz, 4H, CH₂O), 2,78 (m, 12H, CH₂N), 1,98 (m, 4H, CH₂), 1,59 (m, 8H, 4 CH₂), 1,44 (m, 4H, 2 CH₂)

El 4,4'-bis-(3-cloropropoxi)fenilo se puede preparar según el procedimiento descrito en GB1129175 (02/10/1968).

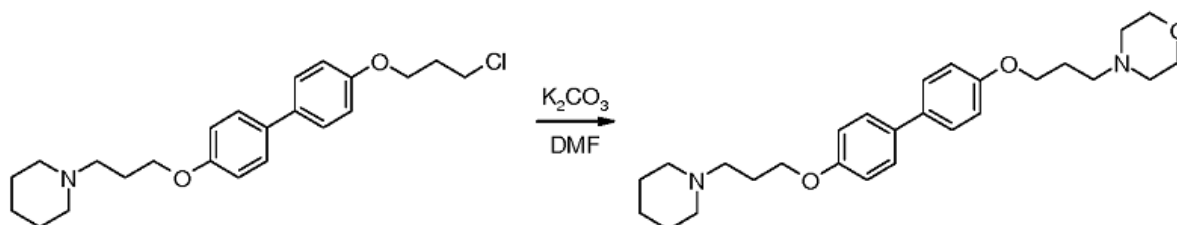
Ejemplo 36

[0195]



4-(3-([4'-(3-piperidinopropoxi)bifenil-4-il]oxi)propil)morfolina, dioxalato

[0196]



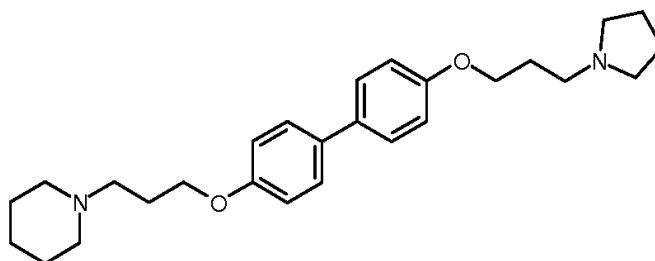
[0197] Se agita una suspensión de carbonato de potasio (138 mg) en una mezcla de 1-(3-([4'-(3-cloropropoxi)bifenil-4-il]oxi)propil)piperidina (100 mg), morfolina (65 mg) y N,N-dimetilformamida (1 ml) durante cuatro días a temperatura ambiente. La mezcla se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 82/2 como eluyente. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para dar 25 mg de 4-(3-([4'-(3-piperidinopropoxi)bifenil-4-il]oxi)propil)morfolina en forma de un sólido blanquecino que se sala con 9,4 mg de ácido oxálico obteniéndose 15 mg de 4-(3-([4'-(3-piperidinopropoxi)bifenil-4-il]oxi)propil)morfolina, dioxalato, como un sólido blanco.

¹H RMN oxalato (DMSO)

7,51 (m, 4H, arom), 6,97 (m, 4H, arom), 4,03 (m, 4H, CH₂O), 3,65 (m, 4H, 2 CH₂O), 3,50-2,6 (m, 12H, 6 CH₂N), 2,10 (m, 2H, CH₂), 1,98 (m, 2H, CH₂), 1,90-1,30 (m, 6H, 3 CH₂)

Ejemplo 37

[0198]

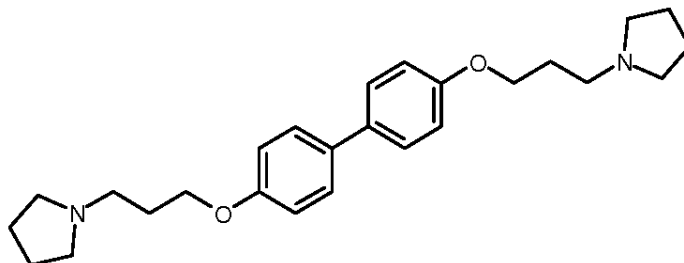


1-(3-([4'-(3-piperidinopropoxi)bifenil-4-il]oxi)propil)pirrolidina

[0199] Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36, pero partiendo de 1-(3-([4'-(3-cloropropoxi)bifenil-4-il]oxi)propil)piperidina (250 mg), pirrolidina (138 mg) y carbonato potásico (360 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se obtienen 90 mg de 1-(3-([4'-(3-piperidinopropoxi)bifenil-4-il]oxi)propil)pirrolidina en forma de cristales blancos que se funden a 105-108°C

¹H RMN base (CDCl₃)

7,46 (2 d, 8,5 Hz, 8,5 Hz, 4H, arom), 6,95 (2d, 8,5 Hz, 8,5 Hz, 4H, arom), 4,07 (t, 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 4,05 (t, 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 2,80-2,40 (m, 12H, CH₂N), 2,08 (m, 4H, 2 CH₂), 1,85 (m, 4H, 2 CH₂ pirrolidina), 1,63 (m, 4H, 2 CH₂ piperidina), 1,47 (m, 2H, 1 CH₂ piperidina)

Ejemplo 38**[0200]**

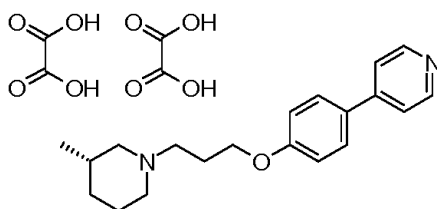
di-1,1'-((bifenil-4,4'-diil)bis[oxi(propan-1,3-diil)])pirrolidina

[0201] Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 35, pero partiendo de 4,4'-bis-(3-cloropropoxi)fenilo (7,73 g), carbonato de potasio (9,1 g), una cantidad catalítica de yoduro de potasio en una mezcla de pirrolidina (2,21 ml) y (100 ml) N, N-dimetilformamida se obtienen 3,73 g de 1-[3-[4'-(3-cloropropoxi)bifenil-4-ilo]propil]pirrolidina y 209 mg de di-1,1'-((bifenil-4,4'-diil)bis[oxi(propan-1,3-diil)])pirrolidina

Rf TLC (diclorometano/metanol/amoniaco 90/10/1) = 0,18 para di-1,1'-((bifenil-4,4'-diil)bis[oxi(propan-1,3-diil)])pirrolidina y 0,46 para 1-[3-[4'-(3-cloropropoxi)bifenil-4-ilo]propil]pirrolidina

¹H RMN base (CDCl₃)

7,46 (d, 8,7 Hz, 4H, arom), 6,95 (d, 8,7 Hz, 4H, arom), 4,07 (t, 6,4 Hz, 4H, CH₂O), 2,65 (m, 12H, 6 CH₂N), 2,01 (m, 4H, CH₂), 1,83 (m, 8H, 4 CH₂)

Ejemplo 39**[0202]**

(3S)-3-metil-1-[3-[4-(4-piridil)fenoxi]propil]piperidina, dioxalato

[0203]

A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 24, pero partiendo de (3S)-1-[3-(4-bromofenoxi)propil]-3-metilpiperidina (118 mg), carbonato de potasio (156 mg), ácido 4-piridilborónico (56 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (22 mg) en tolueno (4 ml) se obtienen, después de la formación de sal con ácido oxálico, 50 mg de (3S)-3-metil-1-[3-[4-(4-piridil)fenoxi]propil]piperidina, dioxalato, como un sólido blanco que se funde a 88°C.

¹H RMN oxalato (DMSO)

8,56 (d, 6,1 Hz, 2H, piridina), 7,76 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 7,65 (d, 6,1 Hz, 2H, piridina), 7,05 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 4,09 (t, 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,39 (m, 2H, CH₂N), 3,16 (m, 2H, CH₂N), 2,77 (m, 1 H, CH₂N), 2,52 (m, 1 H, CH₂N), 2,14 (m, 2H, CH₂), 1,84 (m, 4H, 2CH₂), 1,08 (m, 1 H, CH), 0,88 (d, 3H, CH₃)

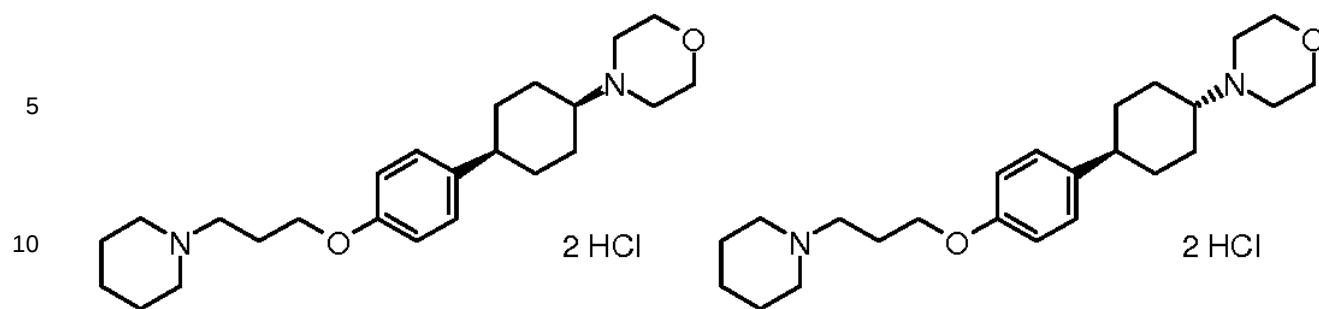
B La (3S)-1-[3-(4-bromofenoxi)propil]-3-metilpiperidina se puede preparar de la siguiente manera.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de 4-bromo-1-(3-cloropropoxi)benceno (125 mg), (S)-3-metilpiperidina, mandelato (101 mg), carbonato de potasio (207 mg) y yoduro de potasio (10 mg) en acetonitrilo (5 ml) se obtienen, después de la purificación de sal por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5, 118 mg de (3S)-1-[3-(4-bromofenoxi)propil]-3-metilpiperidina como un polvo blanco.

[0204] El (S)-3-metilpiperidina, mandelato, se puede preparar tal como se describe por E. Coderc, P. Cerruti, J. Vignon, J.F. Rouayrenc, J.M. Kamenka, Eur. J. Med Chem. 30, 463-470 (1995).

[0205] El 4-bromo-1-(3-cloropropoxi)benceno se puede preparar tal como se describe por S. Yakabe, M. Hirano, T. Morimoto, Org. Prep. Proc. Int. 30 (2) 218-222 (1998).

Ejemplo 40**[0206]**



15 Diclorhidrato de 1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina y diclorhidrato de 1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina

20 **[0207]** Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 18SA, pero partiendo de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}piperidina (5 g), morfina (2,76 ml), ácido acético (1,18 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (5,56 g) en tetrahidrofurano (80 ml), se obtienen los siguientes productos en orden de elución, después de la formación de sal con una solución de cloruro de hidrógeno en óxido de dietilo, 2,75 g de diclorhidrato de 1-{3-[4-(4-morfolinociclohex-1-il)fenoxi]propil} piperidina (isómero A) que se funde a 297-298°C y 1,2 g de diclorhidrato de 1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il) fenoxi]propil}piperidina (isómero B) que se funde a 296-297°C.

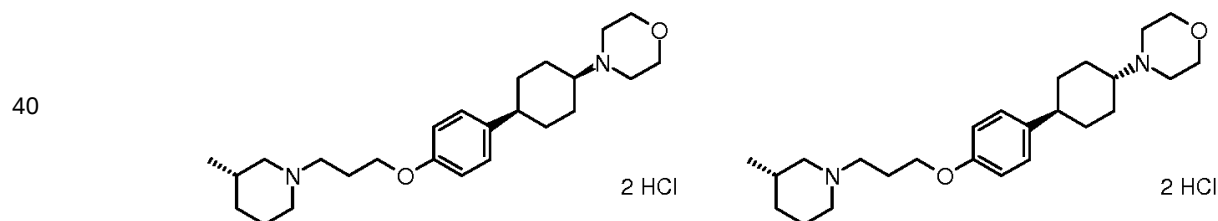
¹H RMN: diclorhidrato (DMSO)

25 **Isómero A:**
7,32 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 6,84 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 3,98 (m, 6H, 3 CH₂O), 3,47 (m, 4H), 2,70-3,30 (m, 8H), 2,15 a 1,4 (m, 16H)

30 **Isómero B:**
7,12 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 6,83 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 3,96 (m, 6H, 3 CH₂O), 3,38 (m, 4H), 3,09 (m, 5H), 2,79 (m, 2H), CHN, 2,43 (m, 1H), 2,15-1,3 (m, 16H)

Ejemplo 41

35 **[0208]**



45 Diclorhidrato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina y diclorhidrato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina

[0209]

50 A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47SA, pero partiendo de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}piperidina (5,16 g), morfina (2,77 ml), ácido acético (1,17 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (5,6 g) en tetrahidrofurano (78 ml), se obtienen los siguientes productos en orden de elución, después de la formación de sal con una solución de cloruro de hidrógeno en óxido de dietilo, 2,0 g de diclorhidrato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(4-morfolinociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina (isómero A) que se funde a 275-276°C y 1 g de diclorhidrato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(4-morfolinociclohex-1-il)fenoxi]propil}piperidina (isómero B) que se funde a 280°C.

¹H RMN: clorhidrato (D₂O)

isómero A

60 7,35 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 6,84 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 4,11 (t, 5,7 Hz, 2H, CH₂O), 4,10-3,80 (m, 4H, 2 CH₂O), 3,65-3,05 (m, 10H), 2,94 (m, 1 H), 2,82 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,19 (m, 4H), 1,84 (m, 9H), 1,15 (m, 1 H), 0,93 (d, 6,4 Hz, 3H, CH₃)

isómero B

7,24 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 6,95 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 4,10 (t, 5,6 Hz, 2H, CH₂O), 4,10-3,70 (m, 4H, 2 CH₂O), 3,65-3,05 (m, 9H), 2,82 (m, 1 H), 2,55 (m, 2H), 2,19 (m, 4H), 2,05-1,45 (m, 10H), 1,14 (m, 1H), 0,92 (d, 6,4 Hz, 3H, CH₃)

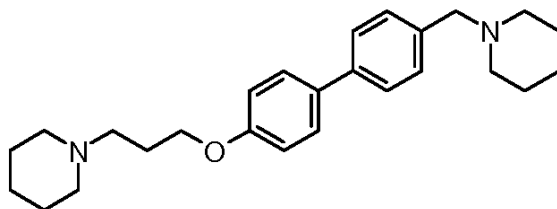
65 B La (3S)-3-metil-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}piperidina se puede preparar de la siguiente manera:
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47SC, pero partiendo de carbonato de potasio (10,52 g), 4-[4-(3-

cloropropoxi)fenil]ciclohexanona (7 g), mandelato de (3S)-3-metilpiperidina (8,31 g), una cantidad catalítica de yoduro de potasio y N, N-dimetilformamida (105 ml), se obtienen 5,12 g de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}piperidina como un aceite naranja utilizado sin purificación adicional.

5 Ejemplo 42

[0210]

10



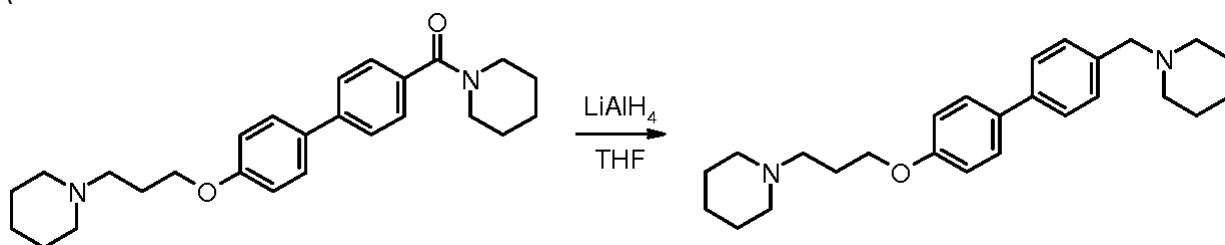
15

1-(3-{[4'-(piperidinometil)bifenil-4-il]oxi}propil)piperidina

[0211]

20 A

25



30

A una solución de 1-(3-{[4'-(piperidinocarbonil)bifenil-4-il]oxi}propil)piperidina (500 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se añade hidruro de litio y aluminio (105 mg). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante tres horas, a continuación se hidroliza a través de la adición sucesiva de agua (110 μ l), solución acuosa al 15% de hidróxido de sodio (110 μ l) y agua (330 μ l). La mezcla se agita durante media hora y se filtra. El filtrado se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto así obtenido se recristaliza en óxido de diisopropilo y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol de 98/2 a 85/15. Las fracciones que contenían el producto esperado se agrupan, se concentran a presión reducida para dar 125 mg de 1-(3-{[4'-(piperidinometil)bifenil-4-il]oxi}propil)piperidina en forma de cristales blancos que se funden a 90°C.

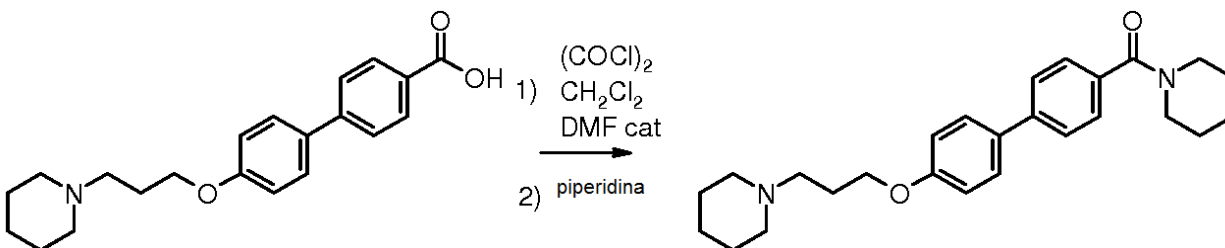
40

^1H RMN: base (CDCl_3)

7,52 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 7,50 (d, 7,9 Hz, 2H, arom), 7,36 (d, 7,9 Hz, 2H, arom), 6,97 (d, 8,5 Hz, 2H, arom), 4,05 (t, 6,3 Hz, 2H, CH_2O), 3,5 (s, 2H, CH_2Ar), 2,49 (m, 10H, 5 CH_2N), 2,00 (m, 2H, CH_2) 1,60 (m, 8H, 4 CH_2) 1,45 (m, 4H, 2 CH_2)

45 B

50



55

La 1-(3-{[4'-(piperidinocarbonil)bifenil-4-il]oxi}propil)piperidina se puede preparar de la siguiente manera:

60

A una solución de ácido 4'-(3-piperidinopropoxi)bifenil-1-carboxílico (0,9 g) en diclorometano (10 ml) que contenía una gota de N, N-dimetilformamida se añade cloruro de oxalilo (285 μ l). La suspensión se agita durante una hora a temperatura ambiente, se añaden a continuación cloroformo (20 ml) y una gota de N, N-dimetilformamida, y la mezcla se agita durante tres horas a temperatura ambiente. A continuación, se añade piperidina (1,6 ml) y la mezcla se agita durante media hora a temperatura ambiente, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10. Las fracciones que contenían el producto esperado se agrupan, se concentran a presión reducida para dar 620 mg de 1-(3-{[4'-(piperidinocarbonil)bifenil-4-

65

il]oxi}propil)piperidina en forma de cristales blancos que se funden a 122°C.

C El ácido 4'-(3-piperidinopropoxi)bifenil-1-carboxílico se puede preparar de la siguiente manera:

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SC, pero partiendo de 1-(3-{[4'-(etoxicarbonil)bifenil-4-il]oxi}propil)piperidina (2,65 g) y una solución acuosa normal de hidróxido de sodio (8 ml) en etanol (20 ml) se obtiene ácido 4'-(3-piperidinopropoxi)bifenil-1-carboxílico con un rendimiento cuantitativo.

D La 1-(3-{[4'-(etoxicarbonil)bifenil-4-il]oxi}propil)piperidina se puede preparar de la siguiente manera:

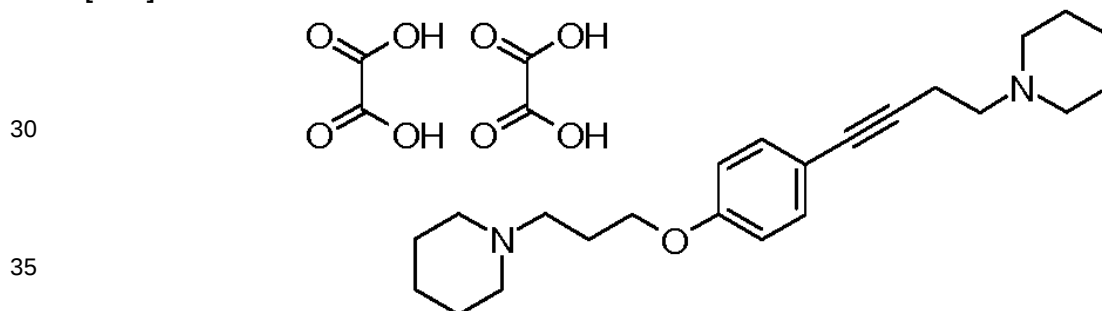
- 10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SD, pero partiendo de éster etílico del ácido 4'-(3-cloropropoxi)bifenil-1-carboxílico (8,26 mmol), carbonato de potasio (2,3 g) y piperidina (1,1 g) en N, N-dimetilformamida (20 ml) se obtiene 1-(3-{[4'-(etoxicarbonil)bifenil-4-il]oxi}propil)piperidina (2,65 g) como cristales blancos.

E El éster etílico del ácido 4'-(3-cloropropoxi)bifenil-1-carboxílico se puede preparar de la siguiente manera:

- 15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47SD, pero a partir a partir de éster etílico del ácido 4'-hidroxibifenil-1-carboxílico (3 g), carbonato de potasio (8,55 g) y 1-bromo-3-cloropropanol (6 ml) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se obtiene éster etílico del ácido 4'-(3-cloropropoxi)bifenil-1-carboxílico con un rendimiento cuantitativo utilizado sin purificación adicional.

Ejemplo 43

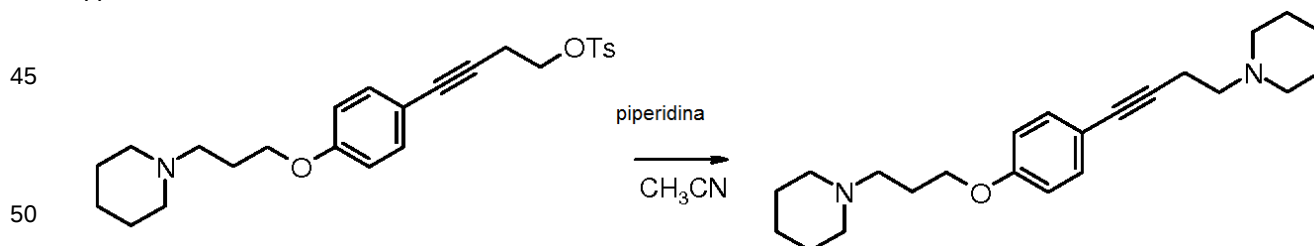
[0212]



1-(3-[4-(4-Piperidinobut-1-in-1-il)fenoxi]propil)piperidina

[0213]

A

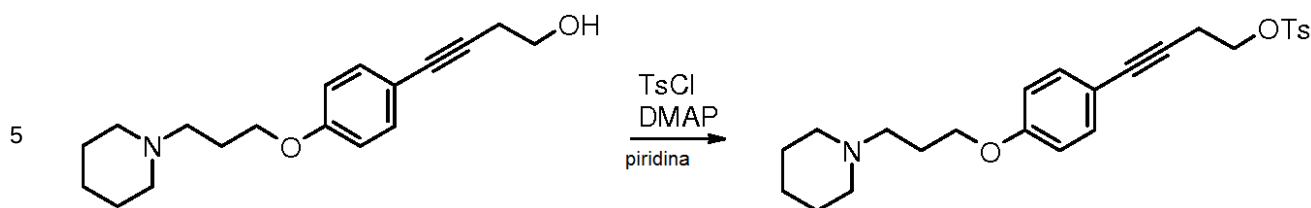


- 55 Se calienta una suspensión de carbonato de potasio (760 mg) en una solución de 1-{3-[4-(4-tosiloxibut-1-in-1-il)fenoxi]propil}piperidina (487 mg) en una mezcla de piperidina (1,09 ml) y acetonitrilo (8 ml) a una temperatura próxima a 60°C durante 24 h. La suspensión se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5. Las fracciones que contenían el producto esperado se agrupan, se concentran a presión reducida y se salan con ácido oxálico para dar 190 mg de 1-{3-[4-(4-piperidinobut-1-in-1-il)fenoxi]propil}piperidina como un sólido blanquecino que se funde a 167°C.

¹H RMN: oxalato (DMSO)

7,32 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 6,89 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 4,01 (t, 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,09 (m, 12H, 6 CH₂N), 2,81 (t, 7,5 Hz, 2H, CH₂C), 2,07 (m, 2H, CH₂), 1,69 (m, 8H, 4 CH₂), 1,49 (m, 4H, 2 CH₂)

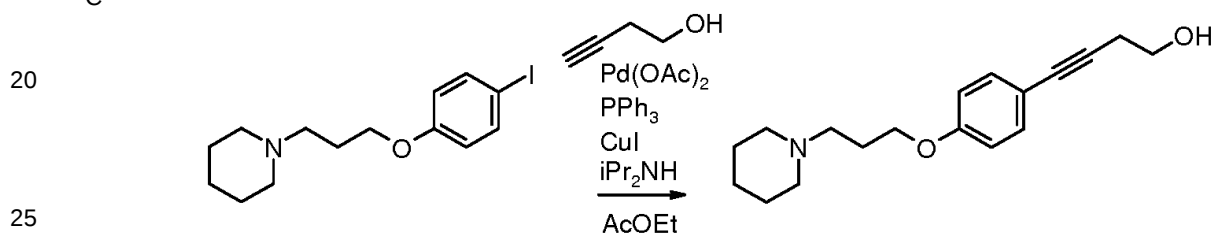
B



10 La 1-{3-[4-(4-tosiloxibut-1-in-1-il)fenoxi]propil}piperidina se puede preparar de la siguiente manera:

A una solución de 1-{3-[4-(4-hidroxibut-1-in-1-il)fenoxi]propil}piperidina (393 mg) en acetonitrilo (10 ml) se añaden sucesivamente trietilamina (0,446 ml), 4-dimetilaminopiridina (18 mg) y cloruro de tosilo (617 mg). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar 495 g de 1-{3-[4-(4-tosiloxibut-1-in-1-il)fenoxi]propil}piperidina.

15 C



La 1-{3-[4-(4-hidroxibut-1-in-1-il)fenoxi]propil}piperidina se puede preparar de la siguiente manera:

30 A una solución de 1-{3-(4-yodofenoxi)propil}piperidina (0,72 g) en acetato de etilo (10 ml) enfriada a una temperatura próxima a 5°C, se añaden sucesivamente acetato de paladio (4,5 mg), trifetilfosfina (10,5 mg), yoduro cuproso (7,6 mg), 3-butin-1-ol (203 µl) y diisopropilamina (560 µl). La mezcla se agita a una temperatura próxima a 15°C durante una hora, a continuación, a una temperatura cercana a 50°C durante cinco horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre una almohadilla de celite y el filtrado se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol 100/a 95/5 produce 444 mg de 1-{3-[4-(4-hidroxibut-1-in-1-il)fenoxi]propil}piperidina que se funde a 56°C.

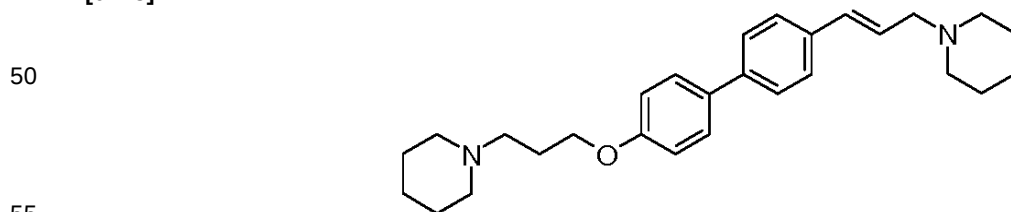
D La 1-{3-(4-yodofenoxi)propil}piperidina se puede preparar de la siguiente manera:

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SE, pero partiendo de 1-(3-cloropropoxi)-4-yodobenceno (3 g), carbonato de potasio (4,15 g) y piperidina (1,7 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) proporciona 3,49 g de 1-{3-(4-yodofenoxi)propil}piperidina utilizada sin purificación adicional.

[0214] El 1-(3-cloropropoxi)-4-yodobenceno se puede preparar como se describe en DE19958246.

45 Ejemplo 44

[0215]



(E)-1-(3-([4'-(3-piperidinoprop-1-en-1-il)bifenil-4-il]oxi)propil)piperidina

[0216]

60 A Siguiendo el procedimiento del ejemplo 42SA, pero partiendo de 1-(3-([4'-(2-piperidincarbonileten-1-il)bifenil-4-il]oxi)propil)piperidina (0,6 g) y hidruro de litio y aluminio (120 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se obtienen 15 mg de 1-(3-([4'-(3-piperidinoprop-1-en-1-il)bifenil-4-il]oxi)propil)piperidina como cristales de color amarillo pálido que se funden a 100-105°C.

¹H RMN: Base (CDCl₃)

65 7,49 (m, 6H, arom), 6,97 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 6,53 (d, 15,8 Hz, 1 H, Ar), 6,33 (dt, 15,8 Hz, 6,4 Hz, 1 H), 4,05 (t, 6,3 Hz, 2H, CH₂O), 3,14 (d, 6,4 Hz, 2H, = CH₂N), 2,47 (m, 10H, 5 CH₂N), 2,00 (m, 2H, CH₂), 1,61 (m, 8H, 4 CH₂), 1,46

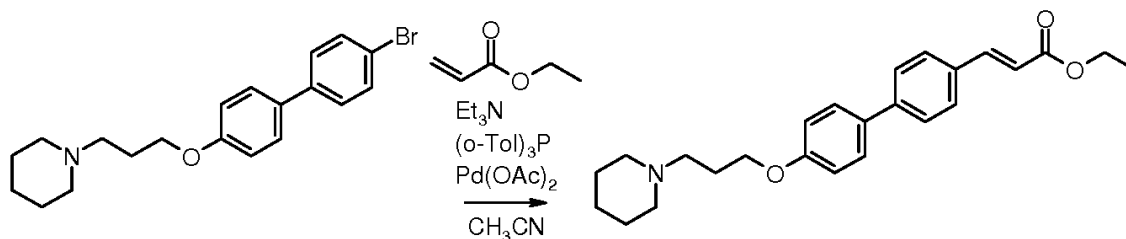
(m, 4H, 2 CH₂)

B La 1-(3-{[4'-(2-piperidinocarbonileten-1-il)bifenil-4-il]oxi}propil)piperidina se puede preparar de la siguiente manera. Se agita una solución de ácido 3-[4'-(3-piperidinopropoxi)bifenil-4-il]acrílico (1 g) en cloruro de sulfonilo (5 ml) a una temperatura próxima a 40°C durante dos horas, a continuación se concentra a presión reducida. El concentrado se disuelve en diclorometano (10 ml) y se añade gota a gota piperidina (4 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora, se lava con agua, a continuación, una solución acuosa normal de ácido clorhídrico, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para proporcionar 840 mg de 1-(3-{[4'-(2-piperidinocarbonileten-1-il)bifenil-4-il]oxi}propil)piperidina en forma de cristales de color beige que se funden a 146-150°C.

C El ácido 3-[4'-(3-piperidinopropoxi)bifenil-4-il]acrílico se puede preparar de la siguiente manera:

Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SC, pero partiendo de 1-(3-{[4'-(2-etoxycarbonileten-1-il)bifenil-4-il]oxi}propil)piperidina (2,4 g) y una solución acuosa normal de hidróxido de sodio (10 ml) en etanol (10 ml) se obtiene ácido 3-[4'-(3-piperidinopropoxi)bifenil-4-il]acrílico utilizado sin más purificación en el siguiente paso.

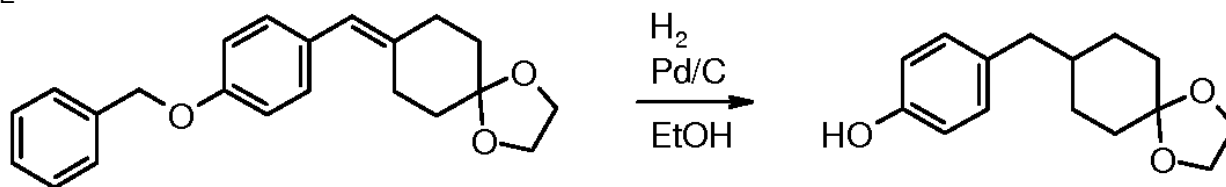
D



La 1-(3-{[4'-(2-etoxycarbonileten-1-il)bifenil-4-il]oxi}propil)piperidina se puede preparar de la siguiente manera:

Se agita una solución desgasificada de 1-(3-{[4'-(4-bromobiphenyl-4-yl)oxy]propyl}piperidin-1-yl)ethanone (2,8 g), trietilamina (2,8 ml), tri(o-tolil)fosfina (365 mg), acetato de paladio (170 mg) y acrilato de etilo (2,9 ml) en acetonitrilo (5 ml) a una temperatura próxima a 60°C durante una hora, a continuación a temperatura ambiente durante la noche y finalmente 6 h a una temperatura próxima a 90°C. La solución se concentra bajo presión reducida, se redisuelve en diclorometano, se filtra y cromatografía sobre gel de sílice para dar 1,3 g de 1-(3-{[4'-(2-etoxycarbonileten-1-il)bifenil-4-il]oxi}propil)piperidina.

E



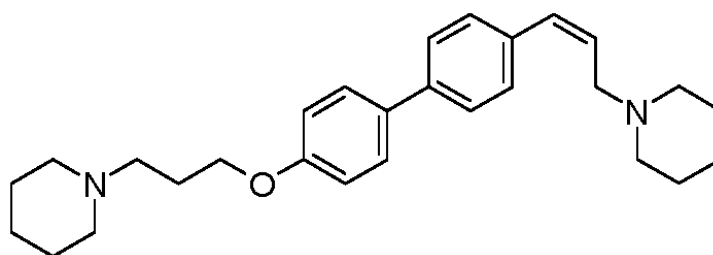
La 1-(3-{[4'-(4-bromobiphenyl-4-yl)oxy]propyl}piperidina se puede preparar de la siguiente manera: Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47SC, pero partiendo de 4'-bromo-4-(3-cloropropoxi)bifenilo (3,25 g), piperidina (0,85 g) y carbonato de potasio (2,8 g) en acetonitrilo (100 ml) se obtienen 2,8 g de 1-(3-{[4'-(4-bromobiphenyl-4-yl)oxy]propil}piperidina.

F El 4'-bromo-4-(3-cloropropoxi)bifenilo se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1SE, pero partiendo de 4-bromo-4'-hidroxibifenilo (5 g), carbonato de potasio (13,8 g) y 1-bromo-3-cloropropano (15,7 g) en acetonitrilo (100 ml) se obtienen 6,4 g de 4'-bromo-4-(3-cloropropoxi)bifenilo como cristales blancos. R_f TLC (heptano/acetato de etilo 2/1) = 0,6

Ejemplo 45

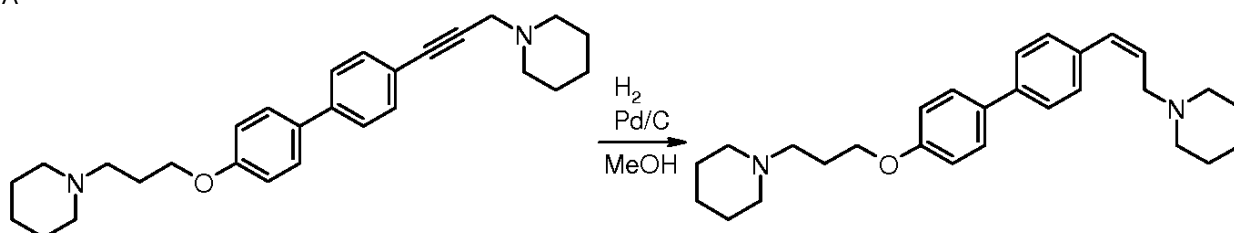
[0217]



(Z)-1-(3-([4'-(3-piperidinoprop-1-en-1-yl)bifenil-4-yl]oxy)propyl)piperidina

[0218]

A



A una solución de 1-(3-([4'-(3-piperidinoprop-1-en-1-yl)bifenil-4-yl]oxy)propyl)piperidina en metanol (5 ml) se añade 5% de paladio sobre carbón (2 mg). La suspensión se agita bajo una atmósfera de dihidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h, se filtra sobre una almohadilla de celite. El filtrado se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol de 98/2 a 95/5. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para dar 40 mg de (Z)-4-(3-([4'-(3-piperidinoprop-1-en-1-yl)bifenil-4-yl]oxy)propyl)piperidina.

¹H RMN: (CDC13)

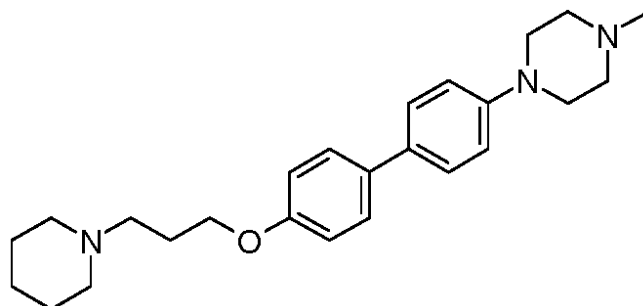
7,54 (m, 4H, arom), 7,30 (d, 8,2 Hz, 2H, arom), 6,98 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 6,58 (d, 11,9 Hz, 1 H, Ar), 5,83 (dt, 11,9 Hz, 6,4 Hz, 1 H,), 4,06 (t, 6,4 Hz, 2H, CH₂O), 3,31 (2d, 6,4 Hz, = CH₂N), 2,49 (m, 10H, 5 CH₂N), 2,01 (m, 2H, CH₂), 1,64 (m, 8H, 4 CH₂), 1,45 (m, 4H, 2 CH₂)

B La 1-(3-([4'-(3-piperidinoprop-1-en-1-yl)bifenil-4-yl]oxy)propyl)piperidina se puede preparar de la siguiente manera:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 43SC, pero partiendo de 1-{3-[(4 'bromobifenil-4-yl]oxy}propil} piperidina (0,75 g), 1-prop-2-in-1-ilpiperidina (320 mg), trietilamina (20 ml), yoduro cuproso (4,2 mg), trifenilfosfina (20 mg) y bis(dicloruro de trifenilfosfina paladio) se obtienen 179 mg de 1-(3-([4'-(3-piperidinoprop-1-en-1-yl)bifenil-4-yl]oxy)propyl)piperidina, cuyo oxalato se funde a 195°C.

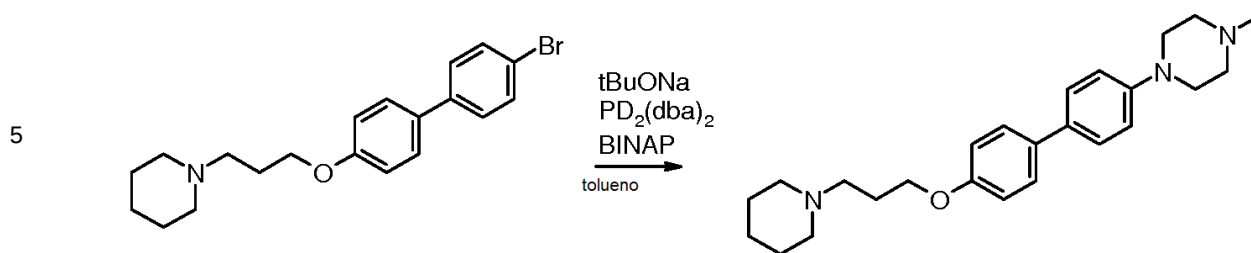
Ejemplo 46

[0219]



1-metil-4-[4'-(3-piperidinopropoxi)bifenil] piperazina

[0220]



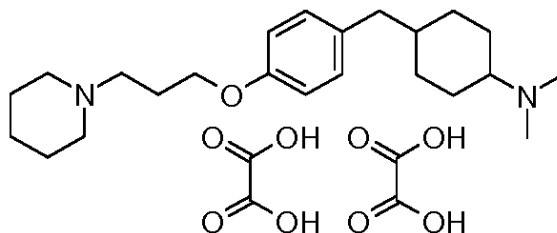
[0221] Se agita una mezcla de 1-{3-[4'-(bromobifenilo-4-il)oxi]propil}piperidina (374 mg), 1-metilpiperazina (133 μ l), terc-butilato de sodio (139 mg, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (19 mg) y 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (32 mg) en tolueno (20 ml) a reflujo durante 16 h. La suspensión se filtra sobre una almohadilla Clarcel que, a continuación, se enjuaga dos veces con óxido de dietilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se agrupan, se lavan dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5 produce 160 mg de 1-metil-4-[4'-(3-piperidinopropoxi)bifenil]piperazina.

¹H RMN: (CDCl₃)

7,47 (d, 8,6 Hz, 4H, arom), 6,98 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 6,94 (d, 8,6 Hz, 2H, arom), 4,04 (t, 6,4 Hz, 2H, CH₂O), 3,25 (m, 4H, 2 CH₂N), 2,60 (m, 4H, 2 CH₂N), 2,47 (m, 6H, 5 CH₂N), 2,37 (s, 3H, NCH₃), 2,00 (m, 2H, CH₂), 1,61 (m, 4H, 2 CH₂), 1,46 (m, 2H, CH₂)

Ejemplo 47

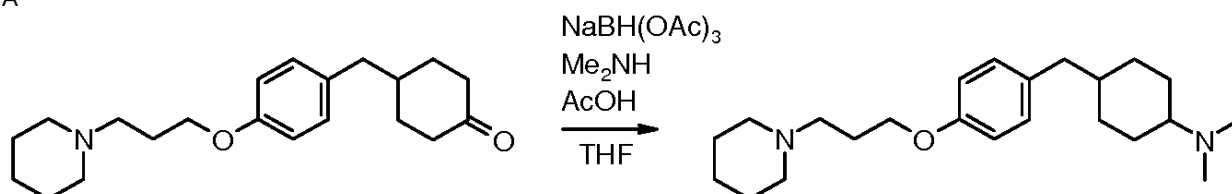
[0222]



1-{3-[4-(cis-4-dimetilaminociclohex-1-il)metilfenoxi]propil}piperidina, dioxalato, y 1-{3-[4-(trans-4-dimetilaminociclohex-1-il)metilfenoxi]propil} piperidina, dioxalato

[0223]

A



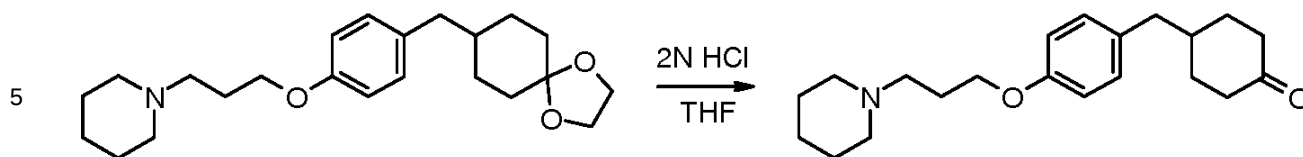
A una solución de 1-{3-[4-(4-oxociclohex-1-il)metilfenoxi]propil}piperidina (110 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml), una solución 2M de dimetilamina en tetrahidrofurano (330 μ l) y ácido acético (20 μ l) se añade triacetoxiborohidruro (120 mg). La mezcla se agita durante cinco horas a temperatura ambiente y se inactiva con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4 ml). La solución se extrae con acetato de etilo (3 veces 10 ml). Los extractos combinados se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (dos veces 5 ml), se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de ligroína/óxido de dietilo/trietilamina/metanol de 50/50/1/0,1 a 0/100/1/3, a continuación diclorometano/metanol/amoniaco 90/10/1 proporciona 52 mg de la base impura que se cristaliza con ácido oxálico para dar 43 mg de 1-{3-[4-(cis-4-dimetilaminociclohex-1-il)metilfenoxi] propil}piperidina, dioxalato.

¹H RMN: oxalato (DMSO)

7,08 (d, 8,2 Hz, 2H, arom), 6,82 (d, 8,2 Hz, 2H, arom), 3,96 (t, 5,6 Hz, 2H, CH₂O), 3,00 (m, 7H, 3 CH₂N, CHN), 2,69 (s, 6H, NCH₃), 2,53 (m, 2H, CH₂Ar), 2,02 (m, 2H, CH₂), 1,80 (m, 1 H, CH), 1,67 (m, 8H, 4 CH₂), 1,46 (m, 6H, 3 CH₂)

B

65

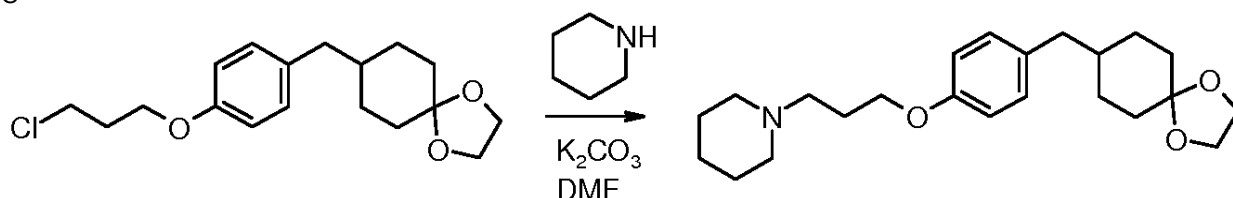


La 1-{3-[4-(4-oxociclohex-1-il)metilfenoxi]propil} piperidina se puede preparar de la siguiente manera

Se calienta una suspensión de carbonato de potasio (369 mg) en una solución de 4-[4-(3-cloropropoxi)bencil]ciclohexanona (250 mg) y piperidina (264 μ l) en N, N-dimetilformamida (6 ml) durante tres horas a una temperatura próxima a 80°C, a continuación durante dos días a una temperatura cercana a los 50°C. El disolvente se evapora y el residuo se separa entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separa por decantación, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna usando un gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 99/1/0,1 a 98/2/0,2 para dar 270 mg de 1-{3-[4-(4-oxociclohex-1-il)metilfenoxi]propil}piperidina.

Rf TLC (diclorometano/metanol/amoniaco 90/10/1) = 0,74

C

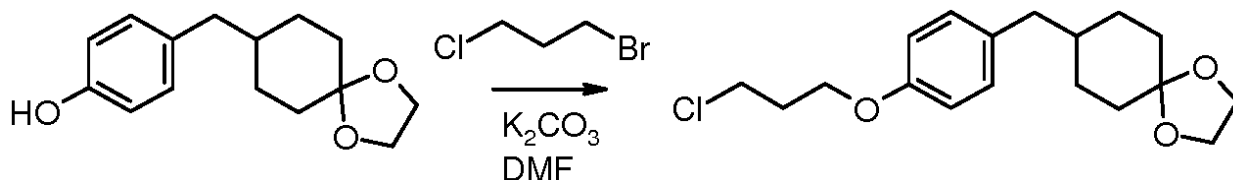


La 4-[4-(3-cloropropoxi)bencil]ciclohexanona se puede preparar de la siguiente manera

Se agita una solución de 8-[4-(3-cloropropoxi)bencil]-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (630 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (9,7 ml) y una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (4,85 ml) durante 20 h a temperatura ambiente, a continuación se concentra a presión reducida y se diluye con acetato de etilo (10 ml) y se alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La fase orgánica se separa por decantación, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para dar 546 mg de 4-[4-(3-cloropropoxi)bencil]ciclohexanona usada sin purificación adicional.

Rf TLC (heptano/acetato de etilo 4/1) = 0,38

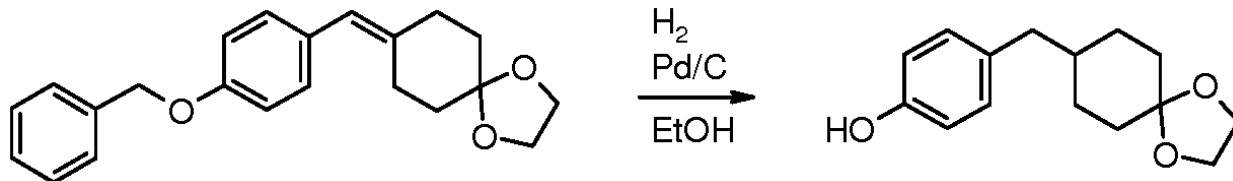
D



El 8-[4-(3-cloropropoxi)bencil]-1,4-dioxaspiro[4.5] decano se puede preparar de la siguiente manera

Se agita una suspensión de carbonato de potasio 3,92 g) en una solución de 8-(4-hidroxibencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (1,41 g) y 1-bromo-3-cloropropano (2,81 ml) en N, N-dimetilformamida (35 ml) durante 20 h a temperatura ambiente. Se añade óxido de dietilo (210 ml) y la suspensión se filtra. El filtrado se lava con agua (dos veces 50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para dar 1,635 g de 8-[4-(3-cloropropoxi)bencil]-1,4-dioxaspiro[4.5]-decano utilizado sin purificación adicional. Rf TLC (heptano/acetato de etilo 4/1) = 0,47.

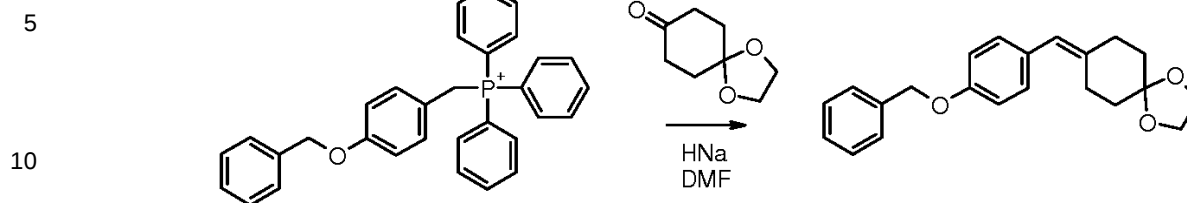
E



El 8-(4-hidroxibencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano se puede preparar de la siguiente manera. Se agita una suspensión de 10% de paladio sobre carbón (139 mg) en una solución de 8-(4-benziloxibenciliden)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (1,93 g) en etanol (50 ml) bajo dihidrógeno (3 bar) durante 24 h a temperatura ambiente, se filtra a través de una almohadilla de Clarcel y el filtrado se concentra a presión reducida para dar 1,418 g de 8-(4-hidroxibencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano como un sólido beige

Rf TLC (heptano/acetato de etilo 1/1) = 0,62

F



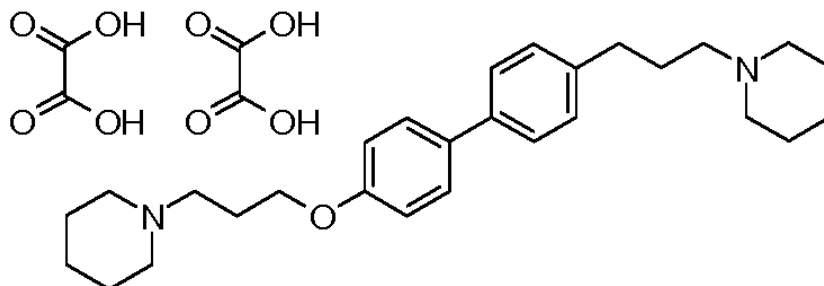
El 8-(4-benciloxibenciliden)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano se puede preparar de la siguiente manera

A una suspensión de hidruro de sodio (729 mg, 60% en aceite mineral) en N, N-dimetilformamida que contenía una gota de pentano se añade cloruro de 4-benciloxibencil(trifenilfosfonio) (7,52 g). La mezcla se agita durante 40 min, se añade a continuación 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (2,37 g). La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente, cambiando la suspensión de rojo a verde. La mezcla se vierte en hielo (250 g) y se extrae con acetato de etilo (4 veces 100 ml). Los extractos orgánicos se agrupan, se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 veces 50 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran bajo presión reducida y se purifican por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo de 90/10 a 60/40 para dar 2,43 g de 8-(4-benciloxibenciliden)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano como un aceite incoloro.

Rf TLC (heptano/acetato de etilo 1/1) = 0,73

Ejemplo 48

[0224]



4-(3- [[4'-(3-piperidinopropil)bifenil-4-il]oxi]propil)piperidina, dioxalato

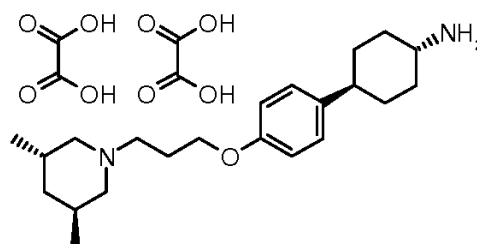
[0225] Se agita una suspensión de 10% de paladio sobre carbón (70 mg) en una solución de (E)-1-(3-[[4'-(3-piperidinoprop-1-en-1-il)bifenil-4-il]oxi]propil)piperidina (0,2 g) en etanol en una atmósfera de dihidrógeno a temperatura ambiente durante 20 h, se filtra sobre una almohadilla de Clarcel y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 99/1/0,1 a 97/3/0,3 a continuación, con otra cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol/amoniaco 99/1/0,1 como eluyente. La base impura se convierte en el dioxalato con ácido oxálico en etanol para dar 37 mg de 4-(3-[[4'-(3-piperidinopropil)bifenil-4-il]oxi]propil)piperidina, dioxalato, que se funde a 130°C.

¹ H RMN: oxalato (DMSO)

7,56 (m, 4H, arom), 7,26 (d, 8,1 Hz, 2H, arom), 6,98 (d, 8,7 Hz, 2H, arom), 4,05 (t, 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,06 (m, 12 H, 6 CH₂N), 2,61 (t, 7,5 Hz, 2H, CH₂Ar), 2,09 (m, 2H, CH₂), 1,94 (m, 2H, CH₂), 1,60 (m, 8H, 4 CH₂), 1,50 (m, 4H, 2 CH₂)

Ejemplo 49

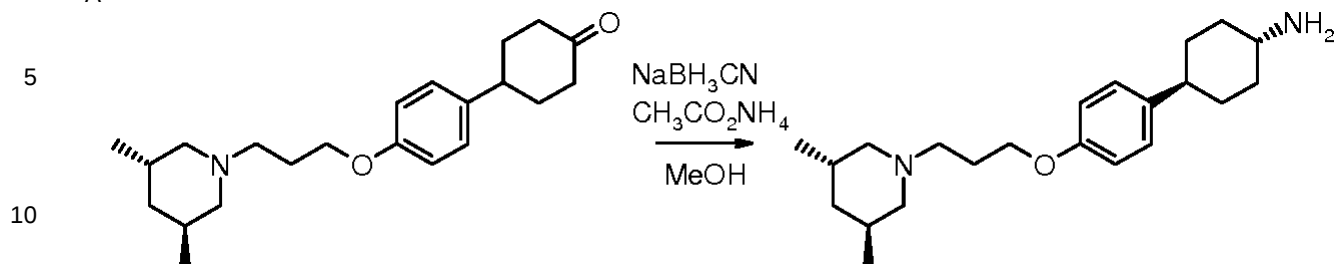
[0226]



(3S, 5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-aminociclohex-1-il)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina dioxalato,

[0227]

A

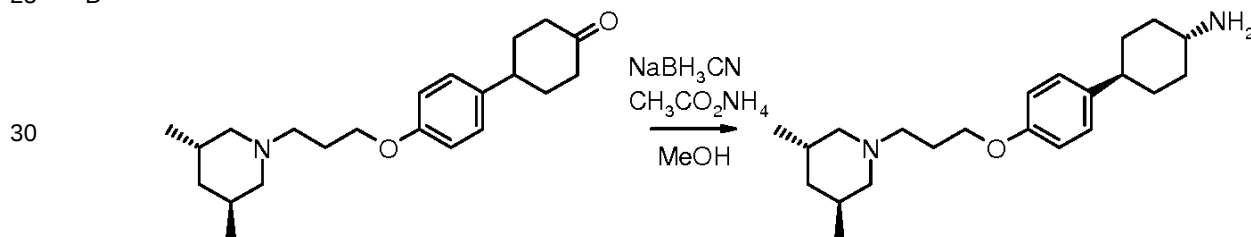


Se agita una mezcla de (3S, 5S)-1-{3-[4-(4-oxociclohex-1-il)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina (392 mg), acetato de amonio (745 mg) y cianoborohidruro de sodio (364 mg) en metanol (15 ml) a reflujo durante dos horas, a continuación se enfría hasta temperatura ambiente y se inactiva con una solución acuosa 3N de ácido clorhídrico. Se añade agua (10 ml) y la mezcla se alcaliniza con la adición de solución acuosa al 35% de hidróxido sódico, se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con óxido de dietilo/metanol/trietilamina 10/0,4/0,2 como eluyente proporciona 65 mg de base impura que se convierte en 60 mg de (3S, 5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-aminociclohex-1-il)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, dioxalato, que se funde a 234°C.

¹H RMN: oxalato (DMSO)

7,11 (d, 8,3 Hz, 2H, arom), 6,80 (d, 8,3 Hz, 2H, arom), 3,93 (t, 5,7 Hz, 2H, CH₂O), 3,00 (m, 1H), 2,70 (m, 4H), 2,41 (m, 3H), 2,1 a 1,7 (m, 8H), 1,5 a 1,3 (m, 6H) 0,92 (2d, 6,7 Hz, 6H, 2 CH₃)

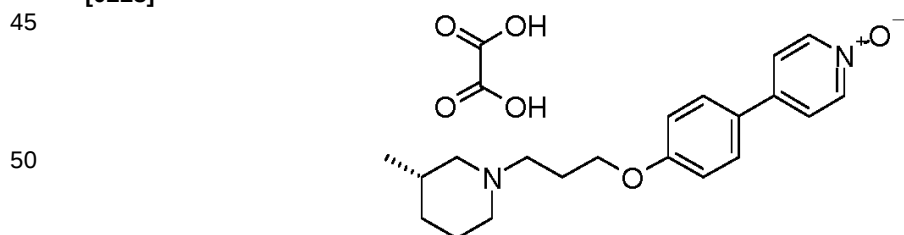
B



La (3S, 5S)-1-{3-[4-(4-oxociclohex-1-il)fenoxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina se puede preparar de la siguiente manera. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47SC, pero partiendo de carbonato de potasio (1,24 g), 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]ciclohexanona (0,8 g), clorhidrato de (3S, 5S)-3,5-dimetilpiperidina (539 mg), una cantidad catalítica de yoduro de potasio y N, N-dimetilformamida (10 ml), se obtienen 332 mg de (3S, 5S)-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}piperidina como un aceite amarillo utilizado sin purificación adicional.

Ejemplo 50

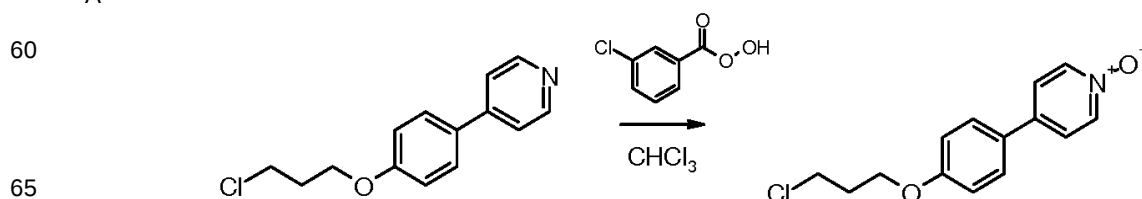
[0228]



(3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina 1-óxido, oxalato

[0229]

A



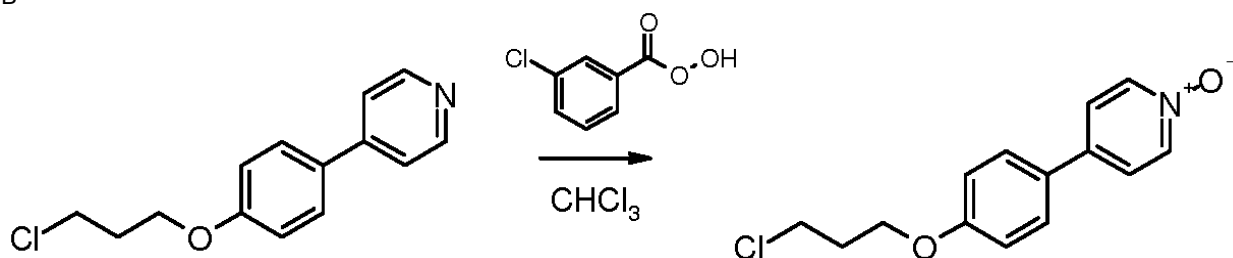
5

Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47SC, pero partiendo de carbonato de potasio (1,71 g), 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]piridina 1-óxido (1,09 g), mandelato de (3S)-3-metilpiperidina (1,25 g) y N, N-dimetilformamida (20 ml), se obtienen 19 mg de la base impura que se convierte en el oxalato con ácido oxálico para dar 13 mg de (3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina 1-óxido, oxalato.

¹H RMN: (CDCl₃)

8,18 (d, 7,22, 2H, arom), 7,46 (m, 4H, arom), 6,96 (d, 8,7, 2H, arom), 4,05 (t, 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,03 (m, 2H, CH₂N), 2,67 (m, 2H, CH₂N), 2,2 a 1,8 (m, 9H), 0,86 (d, 6,06 Hz, CH₃)

B



El 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]piridina 1-óxido se puede preparar de la siguiente manera:

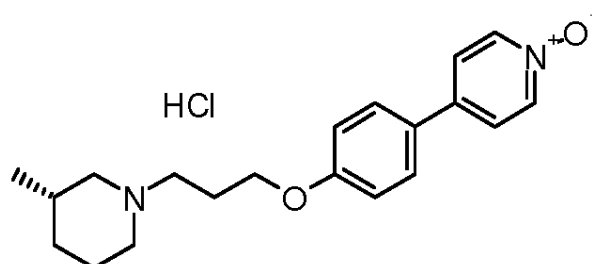
Se agita una mezcla de 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]piridina (1,22 g) y ácido metacloroperbenzoico (1,82 g) en cloroformo (25 ml) a temperatura ambiente durante cuatro horas, a continuación se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para dar 1,09 g de 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]piridina 1-óxido como un sólido amarillo pálido usado sin purificación adicional.

C La 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]piridina se puede preparar de la siguiente manera:

Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 24, pero partiendo de 1-bromo-4-(3-cloropropoxi)benceno (2,5 g), carbonato de potasio (4,14 g), ácido 4-piridilborónico (1,47 g) y tetrakis(trifenil)fosfina paladio (116 mg) en tolueno (24 ml) se obtienen 2,11 g de 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]piridina como un sólido blanco.

Ejemplo 51

[0230]

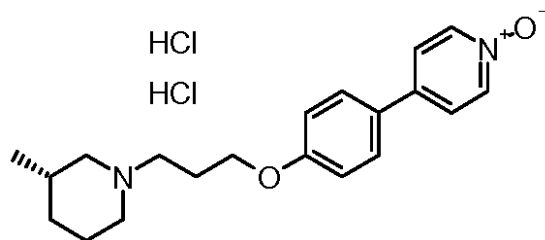


(3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina 1-óxido, clorhidrato

[0231] A una solución de 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]piridina 1-óxido (231 mg) y trietilamina (366 µl) en N, N-dimetilformamida (5 ml) se añaden carbonato de potasio (363 mg) y mandelato de (3S)-3-metil-piperidina (264 mg). La mezcla se agita a una temperatura próxima a 60°C durante cuatro horas. Se añade una cantidad adicional de mandelato de (3S)-3-metil-piperidina (100 mg) y se continúa el calentamiento durante la noche. La suspensión se filtra y el precipitado se lava con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentran a presión reducida. El residuo se purifica dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol/trietilamina de 100/0/0 a 95/5/0,1. Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para dar 90 mg de la base impura que se convierte en el clorhidrato con una solución etérea de cloruro de hidrógeno en etanol para dar 75 mg de (3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina 1-óxido, clorhidrato, que se funde a 74°C.

Ejemplo 52

[0232]

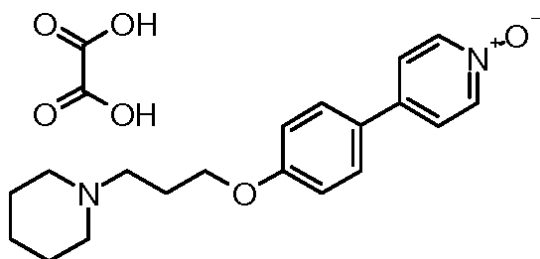


(3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina 1-óxido, diclorhidrato

[0233] La base impura se disuelve en etanol. La adición de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo proporciona (3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina 1-óxido, diclorhidrato, que se funde a 193°C.

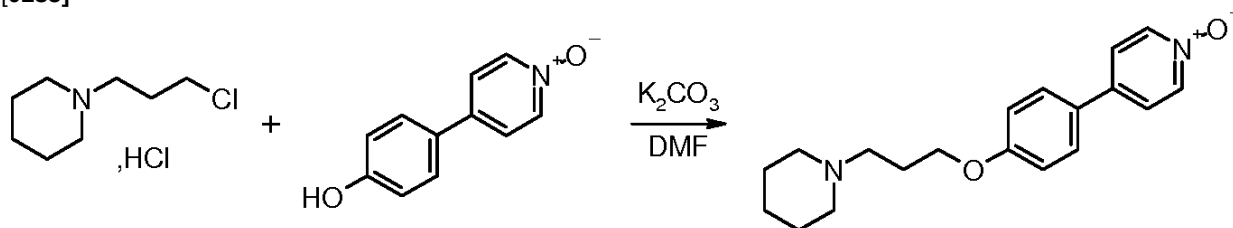
Ejemplo 53

[0234]



4-[4-(3-piperidinopropoxi)fenil]piridina 1-óxido, oxalato

[0235]



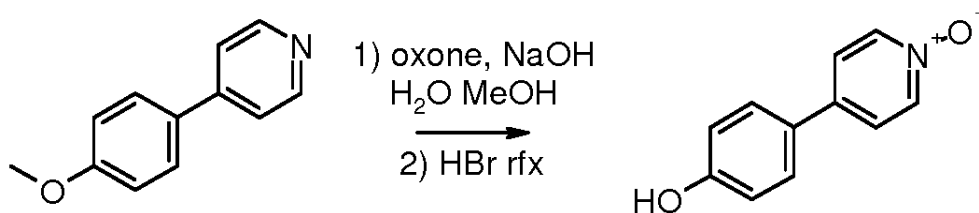
[0236] A Se calienta una mezcla de 4-(4-hidroxifenil)piridina 1-óxido (250 mg), carbonato de potasio (560 mg) y 1-(3-cloropropil)piperidina, clorhidrato de N, N-dimetilformamida (10 ml) a una temperatura próxima a 65°C durante la noche, a continuación se enfría de nuevo a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el compuesto se combinan y se concentran a presión reducida. La base impura se diluye con etanol, se añade ácido oxálico (28 mg) y el disolvente se elimina a presión reducida para dar 40 mg de 4-[4-(3-piperidino-propoxi)fenil]piridina 1-óxido, oxalato, como un producto amarillo viscoso.

RMN (DMSO):

8,17 (d, 2H, *Harom*, 7,0 Hz); 7,70 (d, 2H, *Harom*, 8,7 Hz); 7,67 (d, 2H, *Harom*, 7,0 Hz); 7,04 (d, 2H, *Harom*, 8,7 Hz); 4,10 (t, 2H, CH₂O, 5,9 Hz); 3,00-3,30 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,15 (m, 2H, CH₂); 1,40-1,80 (m, 6H, 3 CH₂).

B El 4-(4-hidroxifenil)piridina 1-óxido se puede preparar de la siguiente manera:

[0237]

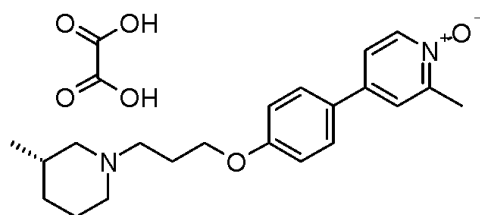


[0238] A una solución de oxone (166 g) en agua (300 ml) y metanol (590 ml) se añade por partes 4-(4-metoxifenil)piridina (55,6 g). La adición de una solución acuosa 5N de hidróxido de sodio mantiene el pH alrededor de 5,5 durante 6 horas. El precipitado se filtra y se aclara con metanol (250 ml). Se añade una solución acuosa 1 M de metabisulfito de sodio (60 ml) al filtrado. La solución se agita durante 20 minutos, se ajusta el pH a alrededor de 10 con una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio y se concentra hasta un volumen de aproximadamente 300 ml. Se añade una solución acuosa al 48% de ácido bromhídrico y la solución se calienta a reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar de nuevo hasta temperatura ambiente, aparece un precipitado que se filtra y se seca, se disuelve en una solución acuosa al 48% de ácido bromhídrico y se calienta a reflujo durante 4,5 horas. Al enfriar, aparece un precipitado que se filtra y se seca para dar 65 g de 4-(4-hidroxifenil)piridina 1-óxido, bromhidrato.

[0239] Un segundo lote se filtra y se purifica sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 100/0 a 90/10) para dar 2 g de 4-(4-hidroxifenil)piridina 1-óxido.

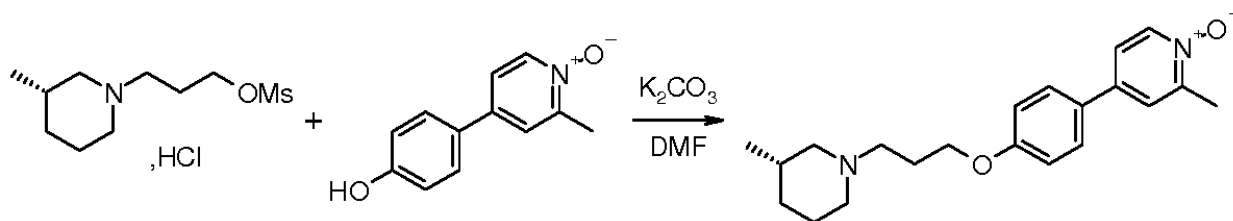
Ejemplo 54

[0240]



2-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridina 1-óxido, oxalato

[0241]



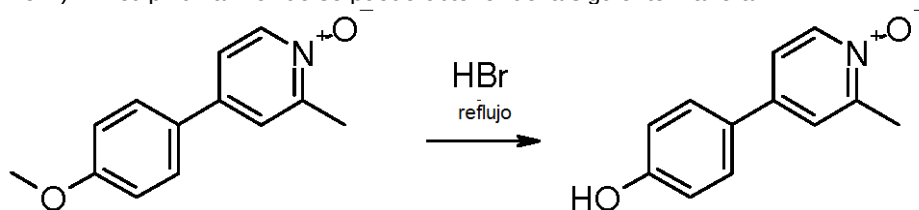
A Se calienta una mezcla de 4-(4-hidroxifenil)-2-metilpiridina 1-óxido (55 mg), carbonato de potasio (187 mg) y clorhidrato de (3S)-1-(3-metanosulfoniloxipropil)-3-metilpiperidina en N, N-dimetilformamida (3 ml) a una temperatura próxima a 65°C durante la noche y se enfría de nuevo a temperatura ambiente. Se añade agua (5 ml); la solución se lava con metilciclohexano (dos veces 10 ml) y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 95/5 a 80/20). La fracción que contenía el producto esperado se agrupa y se concentra a presión reducida. La base en crudo se diluye en etanol, se añade ácido oxálico (7 mg) y el disolvente se elimina a presión reducida para dar 32 mg de (3S)-2-metil-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina 1-óxido, oxalato, como un material cristalino de color marrón.

RMN (DMSO):

8,22 (d, 1 H, *Harom*, 6,9 Hz); 7,81 (s, 1 H, *Harom*); 7,73 (d, 2H, *Harom*, 8,7 Hz); 7,57 (dd, 1 H, *Harom*, 6,9 Hz + 2,6 Hz); 7,03 (d, 2H, *Harom*, 8,7 Hz);

4,09 (t, 2H, CH₂O); 2,70-3,60 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,37 (s, 3H, CH₃); 2,15 (m, 2H, CH₂); 1,60-1,90 (m, 4H); 1,10 (m, 1 H); 0,88 (d, 3H, CH₃)

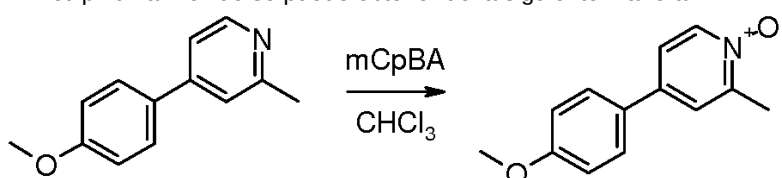
B El 4-(4-hidroxifenil)-2-metilpiridina 1-óxido se puede obtener de la siguiente manera



Se calienta una solución de 4-(4-metoxifenil)-2-metilpiridina 1-óxido (384 mg) en una solución acuosa al 48% de ácido bromhídrico (2,08 ml) a reflujo durante 4 horas. La mezcla se deja enfriar de nuevo hasta temperatura ambiente, se añaden agua y acetato de etilo y las dos fases se separan por decantación. La fase acuosa se

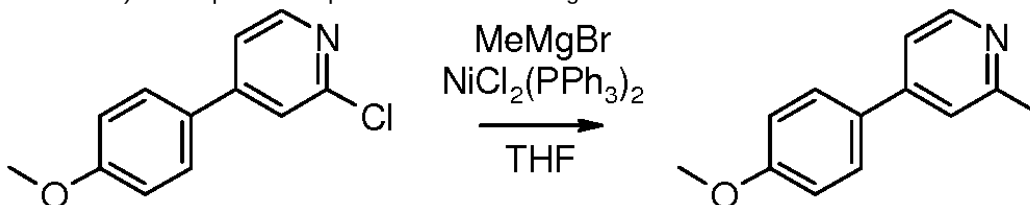
concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en cloroformo (4 ml); se añade trietilamina (1 equivalente) seguido de ácido metacloroperbenzoico (1 equivalente). La mezcla se agita durante dos horas a temperatura ambiente; se añaden unas gotas de metanol para disolver los reactivos y se agita de nuevo durante una hora a temperatura ambiente. La concentración bajo presión reducida proporciona 55 mg de 4-(4-hidroxifenil)-2-metilpiridina 1-óxido en forma de un aceite amarillo utilizado sin purificación adicional.

C El 4-(4-metoxifenil)-2-metilpiridina 1-óxido se puede obtener de la siguiente manera:



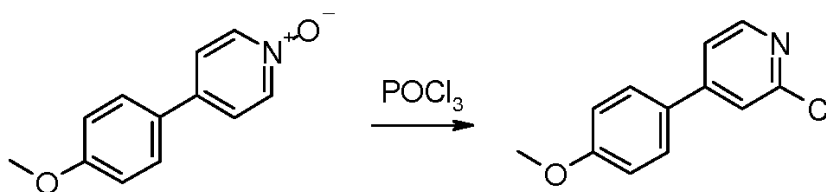
Se agita una mezcla de 4-(4-metoxifenil)-2-metilpiridina (375 mg) y ácido metacloroperbenzoico (70%, 695 mg) en cloroformo a temperatura ambiente durante dos horas. La concentración y purificación sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) proporcionan 384 mg de 4-(4-metoxifenil)-2-metilpiridina 1-óxido en forma de un aceite naranja utilizado sin purificación adicional.

D La 4-(4-metoxifenil)-2-metilpiridina se puede obtener de la siguiente manera



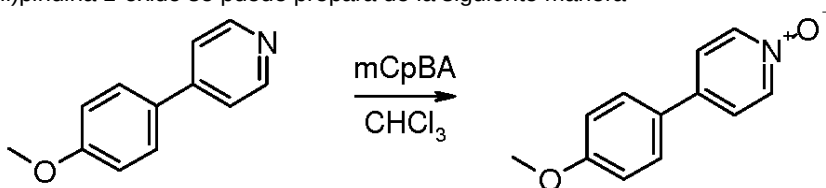
Se enfría una mezcla de 2-cloro-4-(4-metoxifenil)piridina (660 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)níquel (200 mg) en tetrahidrofurano anhidro (7,5 ml) a una temperatura próxima a 0°C. Se añade lentamente una solución de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (2,6 M, 2 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas, se concentra a presión reducida y se disuelve en metil terc-butil éter (10 ml). Los alcaloides se extraen con una solución acuosa 3N de ácido clorhídrico (3 veces 10 ml). Los extractos se agrupan, se alcalinizan y se extraen de nuevo con metil terc-butil éter (3 veces 20 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran a presión reducida y se purifican sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5). Las fracciones que contenían el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para dar 385 mg de 4-(4-metoxifenil)-2-metilpiridina como un polvo marrón claro usado sin purificación adicional.

E La 2-cloro-4-(4-metoxifenil)piridina se puede obtener de la siguiente manera



Se calienta una mezcla de 4-(4-metoxifenil)piridina 1-óxido (1,68 g) y oxicloruro de fósforo (15 ml) a reflujo durante seis horas y se concentra a presión reducida. Se añade tolueno y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en tolueno caliente (20 ml) y la fase orgánica se lava con agua (dos veces 10 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para dar 1,45 g de 2-cloro-4-(4-metoxifenil)piridina como un material cristalino de color naranja.

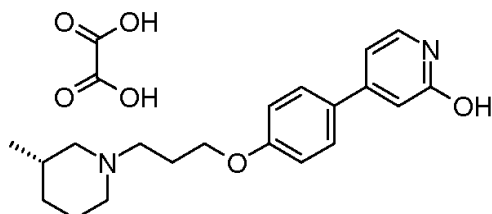
F El 4-(4-metoxifenil)piridina 1-óxido se puede prepara de la siguiente manera



Se agita una solución de 4-(4-metoxifenil)piridina (5,68 g) y ácido metacloroperbenzoico (70%, 11,34 g) en cloroformo durante 2,5 horas a temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) para dar 5,62 g de 4-(4-metoxifenil)piridina 1-óxido utilizado sin purificación adicional.

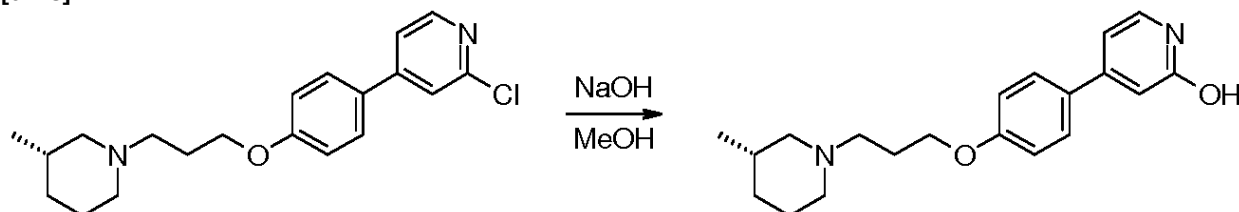
Ejemplo 55

[0242]



2-hidroxi-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridina, oxalato

[0243]



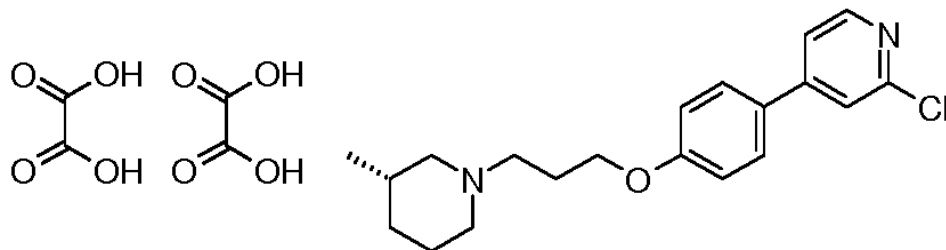
A Se calienta una mezcla de 2-cloro-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridina (345 mg), hidróxido de sodio (288 mg) y metanol (1,55 ml) durante la noche a una temperatura próxima a 170°C en un tubo sellado. La mezcla se enfría hasta una temperatura cercana a 0°C y se neutraliza con una solución acuosa concentrada fría de clorhídrico. Se añade metanol (1,3 ml) y el precipitado se separa por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 100/0 a 80/20). Las fracciones que contenían el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida. La base impura se disuelve en etanol; se añade ácido oxálico (118 mg) seguido de éter dietílico. El precipitado que aparece se separa por filtración, se lava con etanol y se seca a presión reducida para dar 110 mg de 2-hidroxi-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridina, oxalato, como un polvo blanco que se funde a 110°C.

RMN (DMSO):

10,7 (s ancho, 1 H, NH); 7,68 (d, 2H, *Harom*, 8,5 Hz); 7,60 (d, 1 H, *Harom*, 6,7 Hz); 7,04 (d, 2H, *Harom*, 8,5 Hz); 6,75-6,79 (s + d, 2H, *Harom*, 6,7 Hz); 4,10 (t, 2H, CH₂O, 5,9 Hz); 2,50-3,40 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,20 (m, 2H, CH₂); 1,60-2,10 (m, 4H); 1,00 (m, 1 H); 0,86 (d, 3H, CH₃, 6,5 Hz)

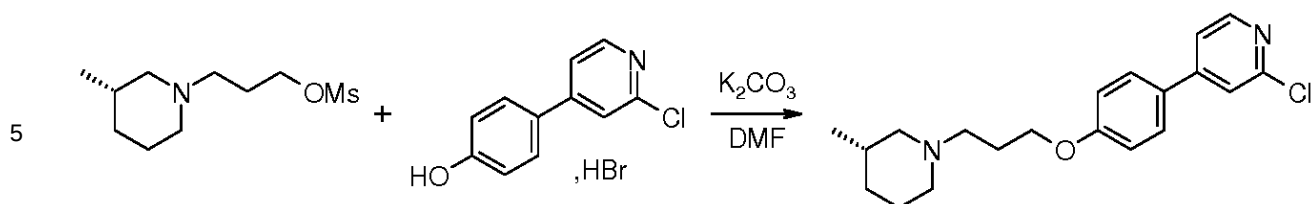
Ejemplo 56

[0244]



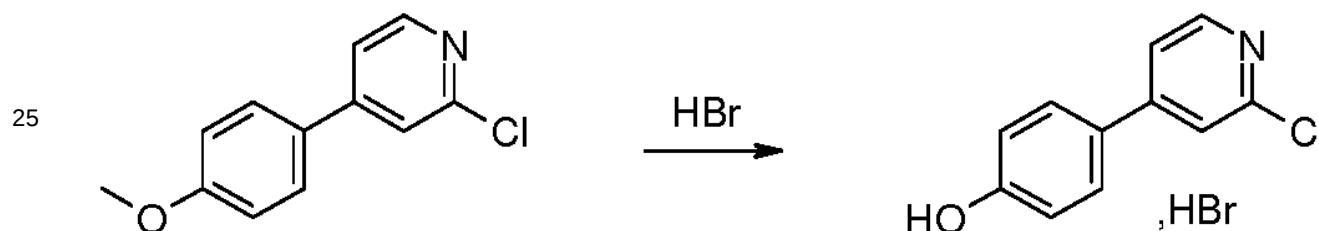
2-cloro-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridina, dioxalato

[0245]



A A una mezcla de bromhidrato de 2-cloro-4-(4-hidroxifenil)piridina (593 mg) y carbonato de potasio (1,66 g) en N, N-dimetilformamida (15 ml) calentada a una temperatura próxima de 65°C se añade clorhidrato de (3S)-1-(3-metanosulfoniloxipropil)-3-metil-piperidina (625 mg). La mezcla se calienta a una temperatura próxima de 65°C durante seis horas, se deja enfriar de nuevo hasta temperatura ambiente y se filtra. El precipitado se lava con N,N-dimetilformamida y las fases orgánicas se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) para proporcionar 434 mg de 2-cloro-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridina en forma de un aceite naranja. La conversión al oxalato se lleva a cabo mediante la mezcla de la base impura (87 mg) y ácido oxálico (46 mg) en una mezcla de etanol y éter dietílico. La filtración de la parte insoluble y el secado bajo presión reducida dan 82 mg de 2-cloro-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridina, dioxalato, como un sólido blanquecino que se funde a 143°C.

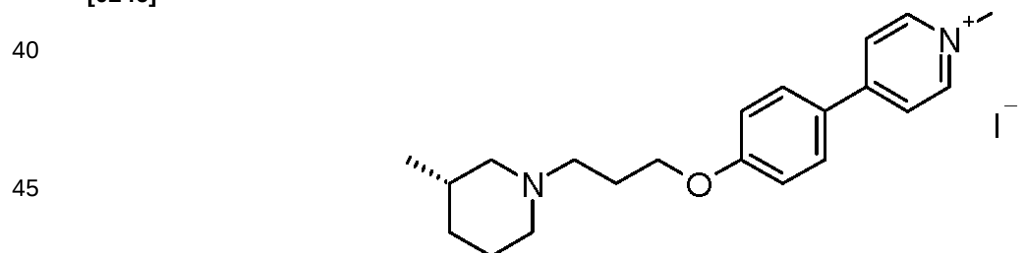
B El bromhidrato de 2-cloro-4-(4-hidroxifenil)piridina se puede preparar de la siguiente manera



Se calienta una mezcla de 2-cloro-4-(4-metoxifenil)piridina (4,6 g) y solución acuosa al 48% de ácido bromhídrico a reflujo durante 3,5 horas y se deja enfriar de nuevo a temperatura ambiente. El precipitado que aparece se separa por filtración, se lava con agua y se seca a presión reducida para dar 4,9 g de bromhidrato de 2-cloro-4-(4-hidroxifenil)piridina como un sólido amarillo usado sin purificación adicional.

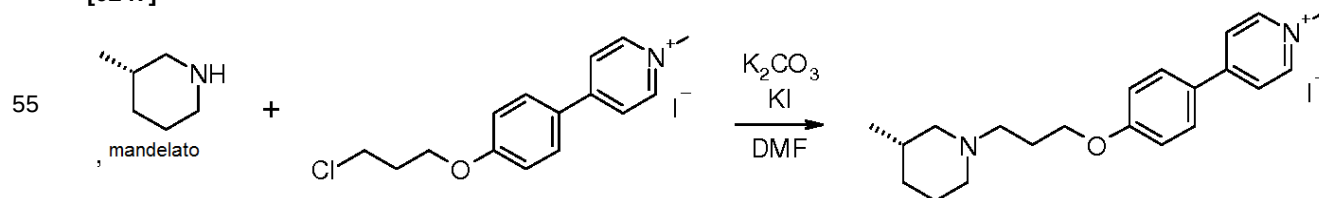
Ejemplo 57

[0246]



Yoduro de 1-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridinio

[0247]

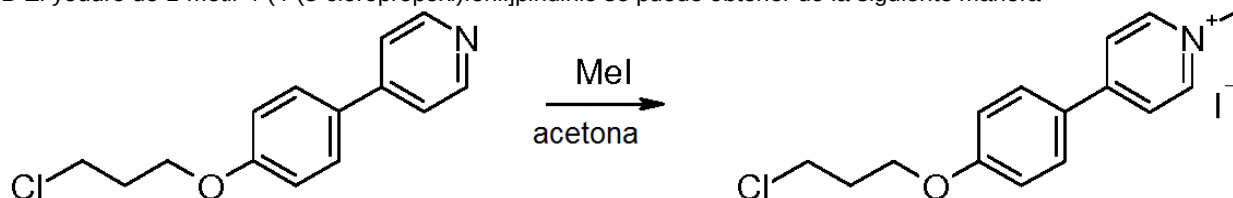


A Se calienta una mezcla de yoduro de 1-metil-4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]piridinio (442 mg), carbonato de potasio (470 mg), mandelato de (3S)-3-metilpiperidina (355 mg) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en N,N-dimetilformamida (5 ml) durante seis horas a una temperatura próxima a 100°C, se deja enfriar de nuevo hasta temperatura ambiente y se filtra. El precipitado se lava con N,N-dimetilformamida y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 98/2 a 90/10 para la primera, diclorometano/metanol/amoniaco de 95/5/1 a 90/10/1 para la segunda) para dar 60 mg de yoduro de 1-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridinio

RMN (DMSO):

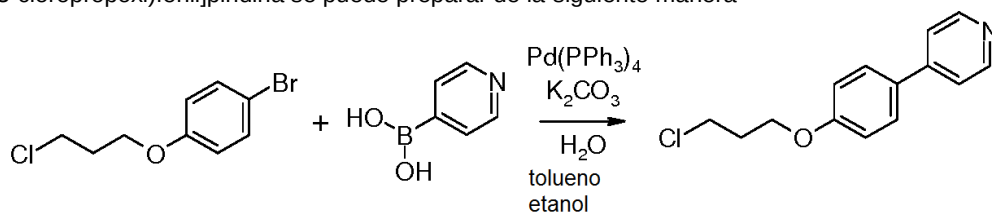
8,88 (d, 2H, *Harom*, 6,6 Hz); 8,41 (d, 2H, *Harom*, 6,6 Hz); 8,07 (d, 2H, *Harom*, 8,5 Hz); 7,15 (d, 2H, *Harom*, 8,5 Hz); 4,25 (s, 3H, CH₃N); 4,13 (t, 2H, CH₂O, 5,9 Hz); 2,50-3,50 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,00 (m, 2H, CH₂); 1,40-1,70 (m, 4H); 0,90 (m, 1 H); 0,84 (d, 3H, CH₃, 6,1 Hz)

B El yoduro de 1-metil-4-(4-(3-cloropropoxi)fenil)piridinio se puede obtener de la siguiente manera



A una solución de 4-(4-(3-cloropropoxi)fenil)piridina (408 mg) en acetona (1 ml) se añade yodometano (0,206 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante una hora. El precipitado que ha aparecido se separa por filtración, se lava dos veces con éter dietílico y se seca a presión reducida para dar 442 mg de yoduro de 1-metil-4-(4-(3-cloropropoxi)fenil)piridinio usado sin purificación adicional.

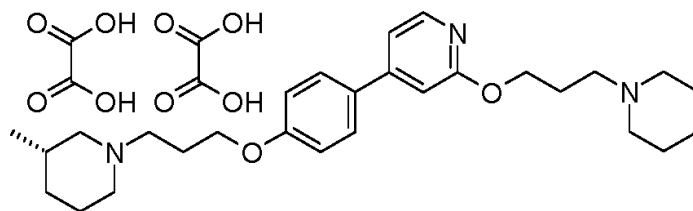
C La 4-(4-(3-cloropropoxi)fenil)piridina se puede preparar de la siguiente manera



A una mezcla de 1-bromo-4-(3-cloropropoxi)benzene (1,25 g) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (58 mg) en tolueno (12 ml) y carbonato de potasio (2,07 g) en agua (6 ml) se añade ácido piridina-4-borónico (380 mg) disuelto en etanol. La mezcla se calienta durante cinco horas a una temperatura próxima a 80°C. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa al 10% de hidróxido de potasio, a continuación con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5) para dar 408 mg de 4-(4-(3-cloropropoxi)fenil)piridina como un aceite de color utilizado sin purificación adicional.

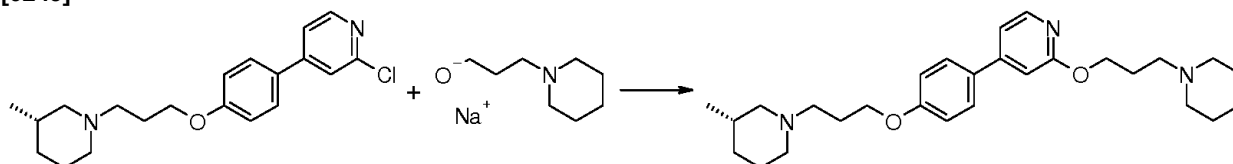
Ejemplo 58

[0248]



2-(3-piperidinopropoxi)-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil) piridina, dioxalato

[0249]



[0250] A 1-(3-hidroxipropil)piperidina (287 mg) se añaden sucesivamente sodio (46 mg) y 2-cloro-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridina (345 mg). La mezcla se calienta durante la noche, se enfría de nuevo a temperatura ambiente y se disuelve en diclorometano (20 ml). La fase orgánica se lava con agua (20 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra a presión reducida y se purifica sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida. La base impura se disuelve en etanol, se añade ácido oxálico (32 mg) y el precipitado que aparece se separa por filtración y se seca para dar 70 mg de 2-(3-piperidinopropoxi)-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridina, dioxalato.

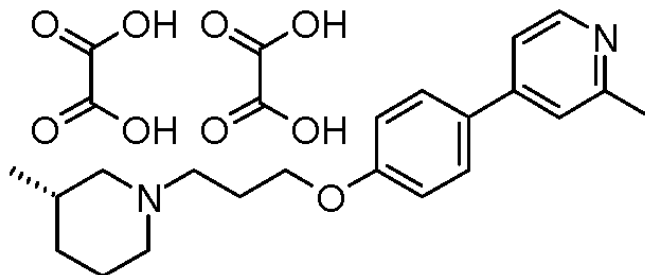
metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridina, dioxalato, como un sólido blanco que se funde a 122°C.

RMN (DMSO):

8,14 (d, 1H, *Harom*, 5,4 Hz); 7,73 (d, 2H, *Harom*, 8,7 Hz); 7,27 (dd, 1H, *Harom*, 5,4 Hz + 1,6 Hz); 7,02 (d, 2H, *Harom*, 8,7 Hz); 7,01 (d, 1H, *Harom*, 1,6 Hz); 4,31 (t, 2H, CH₂O, 6,1 Hz); 4,07 (t, 2H, CH₂O, 5,9 Hz); 2,50-3,40 (m, 12H, 6 CH₂N); 1,40-2,40 (m, 14H); 1,00 (m, 1H); 0,87 (d, 3H, CH₃, 6,5 Hz)

Ejemplo 59

[0251]



2-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridina, dioxalato

[0252]

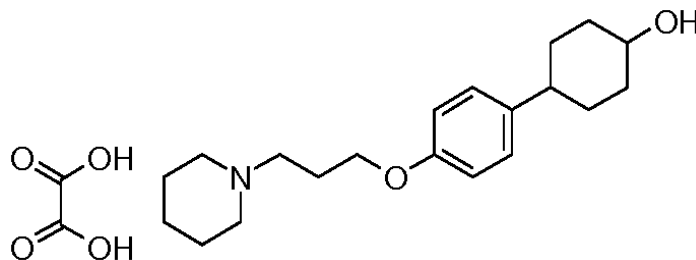
A Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 56A, pero partiendo de bromhidrato de 2-metil-4-(4-hidroxifenil)piridina (130 mg), carbonato de potasio (415 g), clorhidrato de (3S)-1-(3-metanosulfoniloxipropil)-3-metilpiperidina (170 mg) y N, N-dimetilformamida (5 ml) se obtienen 82 mg de 2-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)piridina, dioxalato, como un polvo amarillo pálido que se funde a 97°C.

B El bromhidrato de 2-metil-4-(4-hidroxifenil)piridina se puede preparar de la siguiente manera

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 56B, pero partiendo de (4-metoxifenil)-2-metilpiridina (141 mg) y una solución acuosa de ácido bromhídrico (48%, 0,85 ml) se obtienen 130 mg de bromhidrato de 2-metil-4-(4-hidroxifenil)piridina como un polvo amarillo que se utiliza sin purificación adicional.

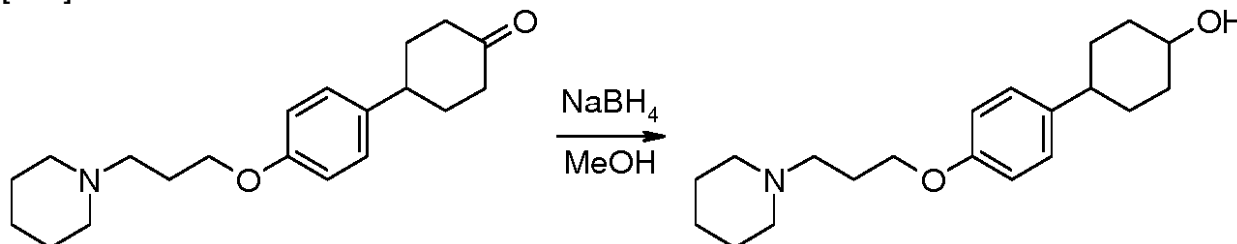
Ejemplo 60

[0253]



1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenoxi]propil}piperidina, oxalato.

[0254]

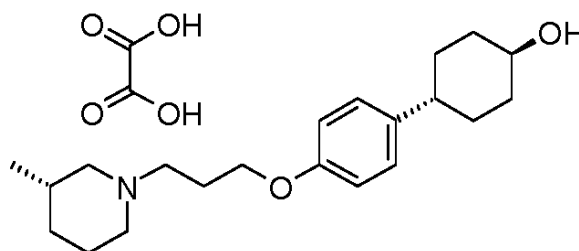


[0255] A una solución de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}piperidina (250 mg) en metanol (3 ml) se añade borohidruro de sodio (15 mg). La mezcla se agita durante dos días a temperatura ambiente, a continuación se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol/amoniaco de 99,5/0,5/0,05 a 99/1/0,1) para dar 179 mg de la base en crudo que se disuelve en etanol (2 ml). Se añade una solución de ácido oxálico (50 g) en etanol (1 ml). Aparece un precipitado blanco que se filtra, se enjuaga con éter dietílico y se seca a presión reducida para dar 127 mg de 1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenoxi]propil}piperidina como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO): 7,10 (d, 2H, *Harom*, 8,6 Hz); 6,80 (d, 2H, *Harom*, 8,6 Hz); 3,96 (t, 2H, CH₂O); 3,40 (m, 1 H, CHOH); 2,90-3,20 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,40 (m, 1H, CH_φ); 1,15 a 2,10 (m, 16H, 8 CH₂)

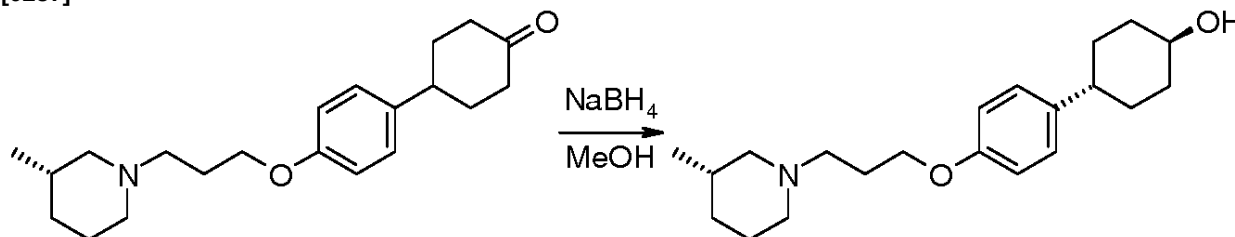
Ejemplo 61

[0256]



(3S)-1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenoxi]propil}-3-metilpiperidina, oxalato.

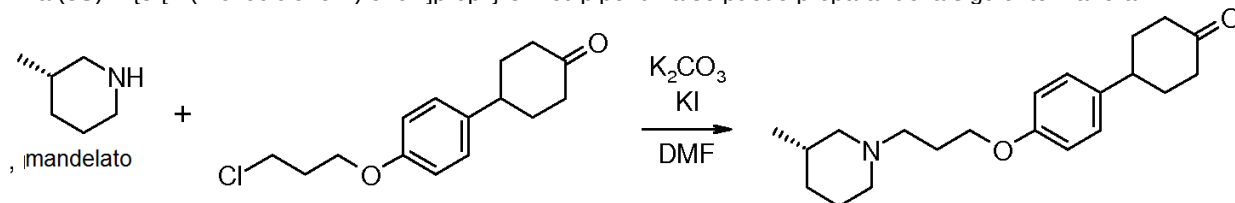
[0257]



A A una solución de (3S)-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}-3-metil-piperidina (170 mg) en metanol (5 ml) se añade borohidruro de sodio (20 mg). La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente, y a continuación se concentra a presión reducida. El residuo se reparte entre agua (5 ml) y acetato de etilo (10 ml). La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran a presión reducida para dar 129 mg de base impura que se convierte en el oxalato con ácido oxálico (35 mg) en una mezcla de etanol y éter dietílico, dando 33 mg de (3S)-1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenoxi]propil}-3-metilpiperidina, oxalato, como un polvo blanco.

¹H RMN (DMSO): 7,10 (d, 2H, *Harom*, 8,4 Hz) ; 6,80 (d, 2H, *Harom*, 8,4 Hz); 3,96 (t, 2H, CH₂O); 2,60-3,50 (m, 7H, CHOH + 3 CH₂N); 2,35 (m, 1H, CH_φ); 0,95-2,15 (m, 15H, 7 CH₂ + CHCH₃); 0,87 (d, 3H, CH₃, 6,3 Hz)

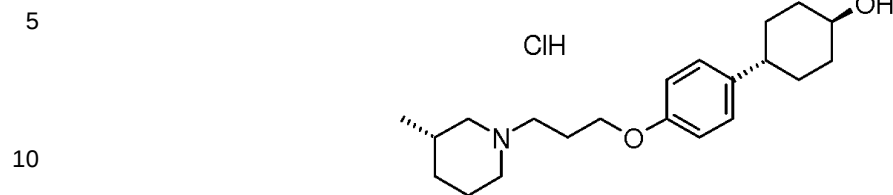
B La (3S)-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}-3-metilpiperidina se puede preparar de la siguiente manera



[0258] Se agita una mezcla de mandelato de (3S)-3-metilpiperidina (1,57 g), 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]ciclohexanona (1,33 g), carbonato de potasio (2,0 g) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en N, N-dimetilformamida (20 ml) durante la noche a una temperatura próxima a 100°C, se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente y se filtra. El precipitado se lava con etanol, el filtrado se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10). Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para dar 1,04 g de (3S)-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}-3-metilpiperidina como un aceite de color naranja utilizado sin más purificación.

Ejemplo 62

[0259]



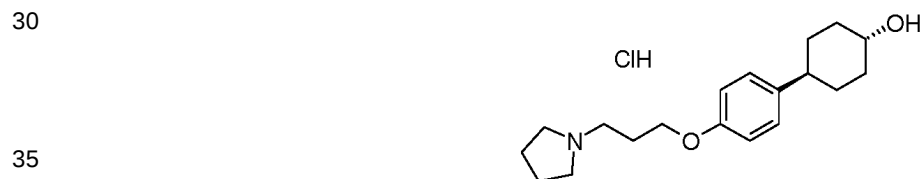
15 Clorhidrato de (3S)-1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenoxi]propil}-3-metilpiperidina.

[0260] La base en crudo se prepara como se describe en la preparación de la sal de oxalato, pero se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10). La conversión en el clorhidrato se lleva a cabo mediante la adición de una solución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo a una solución de la base en acetato de etilo/etanol 2/1. El clorhidrato se recrystaliza a partir de acetato de etilo/etanol 2/1 para dar clorhidrato de (3S)-1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenoxi]propil}-3-metilpiperidina como un polvo blanco que se funde a 173°C

20 1 H RMN (DMSO): 7,10 (d, 2H, *Harom*, 8,5 Hz); 6,80 (d, 2H, *Harom*, 8,5 Hz); 4,53 (d, 1 H, CHOH, 4,2 Hz); 3,98 (t, 2H, CH₂O, 5,9 Hz); 2,60-3,50 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,35 (m, 1H, CH_φ); 0,90-2,20 (m, 15H, 7 CH₂ + CHCH₃); 0,85 (d, 3H, CH₃, 6,6 Hz)

25 Ejemplo 63

[0261]



40 Clorhidrato de 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenoxi]propil}pirrolidina

[0262]

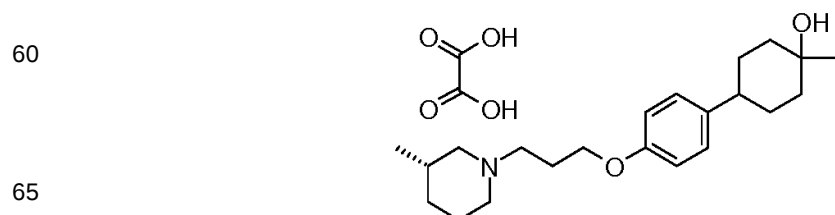
45 A La reducción de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}pirrolidina (456 mg) tal como se describe para clorhidrato de (3S)-1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenoxi]propil}-3-metilpiperidina proporciona 120 mg de clorhidrato de 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenoxi]propil}pirrolidina como un sólido blanco que se funde a 225°C. 1H RMN (DMSO): 10,6 (bs, 1H, OH); 7,10 (d, 2H, *Harom*, 8,3 Hz); 6,80 (d, 2H, *Harom*, 8,3 Hz); 4,53 (d, 1 H, CHOH, 3,9 Hz); 3,98 (t, 2H, CH₂O, 5,9 Hz); 2,75-3,60 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,35 (m, 1H, CH_φ); 1,10 a 2,20 (m, 14H, 7 CH₂)

50 B La 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}pirrolidina se puede preparar de la siguiente manera.

Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación de (3S)-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}-3-metilpiperidina, pero partiendo de pirrolidina (427 mg), 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]ciclohexanona (1,33 g), carbonato potásico (1,38 g) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en acetonitrilo (25 ml) se obtienen 456 mg de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}pirrolidina como un aceite amarillo utilizado sin purificación adicional.

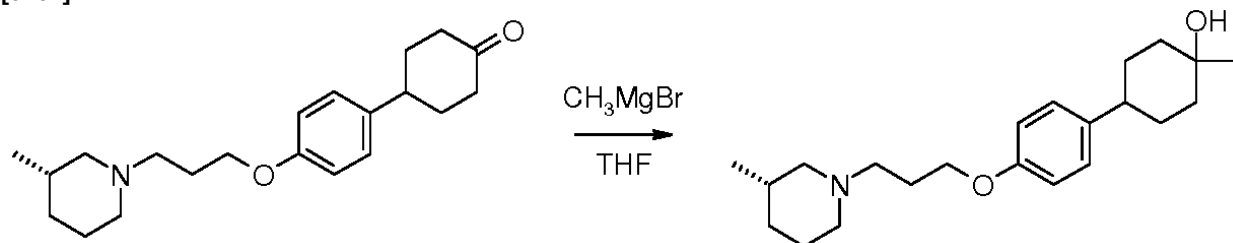
55 Ejemplo 64

[0263]



(3S) (3S)-1-{3-[4-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)fenoxi]propil}-3-metilpiperidina, oxalato.

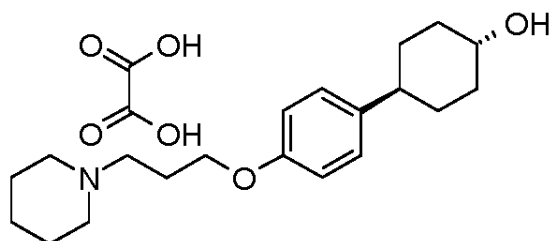
[0264]



[0265] Se enfría una solución de (3S)-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}-3-metil-piperidina (657 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) a una temperatura cercana a 0°C. Se añade gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (22%, 1,6 ml). La mezcla se agita durante dos horas a temperatura ambiente, y a continuación se inactiva con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10). Una segunda purificación sobre gel de sílice (eluyente éter de petróleo/éter dietílico/trietilamina de 50/50/1 a 0/100/4), seguido por formación de sal con ácido oxálico, da (3S)-1-{3-[4-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)fenoxi]propil}-3-metilpiperidina, oxalato, como un polvo blanco. 1H RMN (DMSO): 7,8 a 7,15 (2d, 2H, *Harom*); 6,80 (d, 2H, *Harom*, 8,5 Hz); 3,96 (t, 2H, CH₂O, 5,9 Hz); 2,60-3,45 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,35 (m, 1H, CHφ); 0,90-2,20 (m, 18H, 7 CH₂ + CH₃ + CHCH₃); 0,86 (d, 3H, CH₃, 6,5 Hz)

Ejemplo 65

[0266]

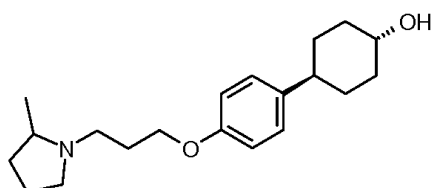


1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenoxi]propil}piperidina, oxalato.

[0267] La reducción de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]propil}piperidina (1,57 g) como se describió para (3S)-1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenoxi]propil}-3-metil-piperidina da 600 mg de 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenoxi]propil}piperidina, oxalato, como un polvo blanco que se funde a 182°C. 1H RMN (DMSO): 7,10 (d, 2H, *Harom*, 8,4 Hz); 6,80 (d, 2H, *Harom*, 8,4 Hz); 3,97 (t, 2H, CH₂O); 3,41 (m, 1 H, CHOH); 2,95-3,20 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,40 (m, 1H, CHφ); 1,15 a 2,10 (m, 16H, 8 CH₂)

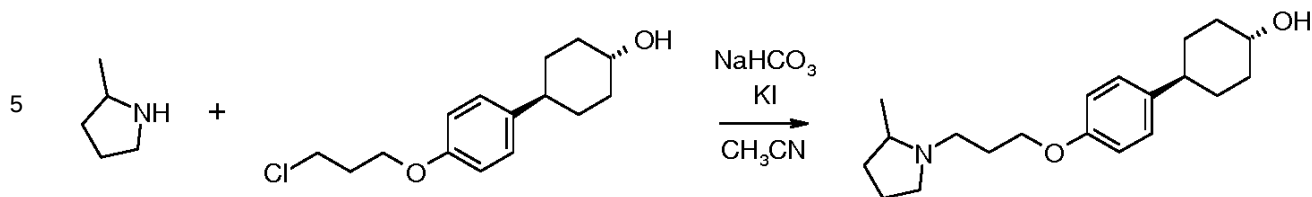
Ejemplo 66

[0268]



1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenoxi]propil}-2-metilpirolidina, oxalato.

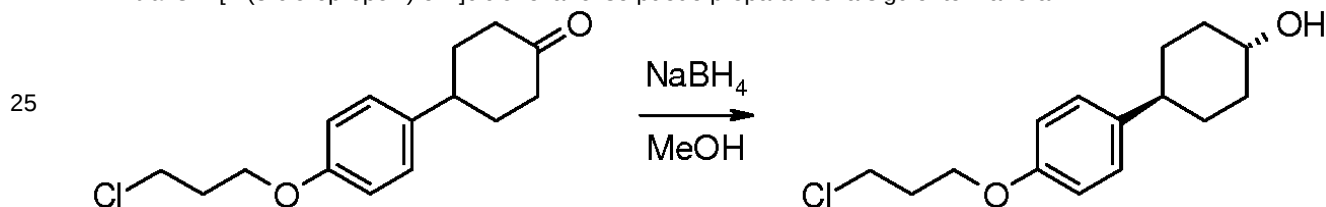
[0269]



A Se calienta una mezcla de *trans*-4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]ciclohexanol (403 mg), hidrogenocarbonato de sodio (252 mg), yoduro de potasio (10 mg) y 2-metilpirrolidina (153 mg) en acetonitrilo (10 ml) durante 24 horas bajo reflujo, a continuación se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lava con agua (5 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol de 98/2 a 90/10). Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para dar 120 mg de 1-[3-{*trans*-4-(4-hidroxiciclo-hexil)fenoxi]propil]-2-metilpirrolidina como un sólido blanco que se funde a 80°C.

¹H RMN de la base libre (CDCl₃): 7,11 (d, 2H, *Harom*, 8,6 Hz); 6,83 (d, 2H, *Harom*, 8,6 Hz); 4,02 (t, 2H, CH₂O); 3,68 (m, 1 H, CHN); 3,49 (m, 1 H, CHN); 3,00 (m, 1 H, CHN); 1,20-2,60 (m, 18H); 1,10 (d, 3H, CH₃, 6,1 Hz)

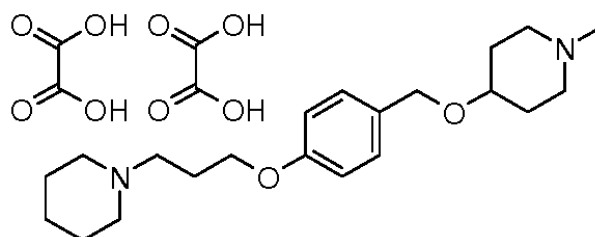
B El *trans*-4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]ciclohexanol se puede preparar de la siguiente manera.



Se enfría una solución de 4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]ciclohexanona (800 mg) en metanol (10 ml) a una temperatura cercana a 0°C. Se añade borohidruro de sodio (57 mg) y la mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente, a continuación se concentra a presión reducida. Se añade agua (15 ml) y la parte insoluble se separa por filtración, se lava con éter dietílico y se seca a presión reducida para dar 550 mg de *trans*-4-[4-(3-cloropropoxi)fenil]ciclohexanol como un sólido blanco usado sin más purificación.

Ejemplo 67

[0270]



1-metil-4-[4-(3-piperidinopropoxi)benciloxy]piperidina, dioxalato

[0271]

A Se desengrasa una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite (168 mg) mediante lavados de pentano. Se añade una solución de 4-hidroxi-1-metilpiperidina (164,5 mg) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas, a continuación se añade una solución de 1-[3-(4-clorometilfenoxi)propil]piperidina (456,6 mg) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se hidroliza por adición de agua y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/amoniaco 80/20/0,5). Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para dar 71 mg de la base impura que se convierte en el dioxalato higroscópico.

¹H RMN (DMSO): 7,24 (d, 2H, *Harom*, 8,3 Hz); 6,88 (d, 2H, *Harom*, 8,3 Hz.); 4,39 (s, 2H, φCH₂O); 3,98 (t, 2H, CH₂O, 5,9 Hz); 3,54 (m, 1 H, CHO); 2,8 a 3,2 (m, 10H, 5 CH₂N); 2,60 (s, 3H, CH₃, N); 1,73-2,07 (m, 6H, 3 CH₂); 1,2 a 1,6 (m, 6H, 3 CH₂)

B La 1-[3-(4-clorometilfenoxi)propil]piperidina se puede preparar de la siguiente manera

A una solución de 1-[3-(4-hidroximetilfenoxi)propil]piperidina (5,617 g) en diclorometano (50 ml), enfriada a una temperatura cercana a 0°C, se añade gota a gota cloruro de tionilo (3 ml). La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se cristaliza en éter dietílico para dar 1-[3-(4-clorometilfenoxi)propil]piperidina en forma de un sólido de color blanco usado sin purificación adicional.

C La 1-[3-(4-hidroximetilfenoxi)propil]piperidina se puede preparar de la siguiente manera

Se calienta una mezcla de alcohol 4-(3-cloropropoxi)bencílico (11,1 g), carbonato de potasio (23,0 g), piperidina (6,57 ml) y N, N-dimetilformamida (130 ml) a una temperatura próxima a 100°C durante 5h30, y a continuación se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente. Se añade agua (130 ml) y los compuestos orgánicos se extraen con diclorometano. Los extractos combinados se agrupan, se secan sobre sulfato de magnesio, se purifican por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol con una cantidad traza de amoníaco de 90/10 a 80/20) para dar 5,62 g de clorhidrato de 1-[3-(4-hidroximetilfenoxi)propil]piperidina como un sólido blanco que se utiliza sin purificación adicional.

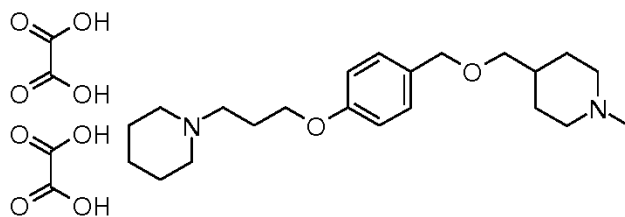
D El alcohol 4-(3-cloropropoxi)bencílico se puede preparar de la siguiente manera

A una solución de 4-(3-cloropropoxi)benzaldehído (30 g) en metanol (250 ml), enfriada a una temperatura próxima a 0°C, se añade borohidruro de sodio en porciones (7,72 g). La mezcla se agita durante 4 horas, se hidroliza con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con éter dietílico. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran a presión reducida y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5). Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para dar 11,1 g de alcohol 4-(3-cloropropoxi)bencílico como un sólido blanco que se utiliza sin purificación adicional.

El 4-(3-cloropropoxi)benzaldehído se describe en US2797242 (1953 de Parke Davis)

Ejemplo 68

[0272]



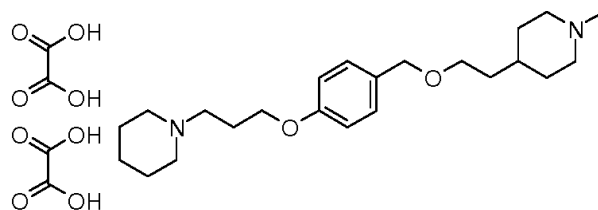
1-metil-4-[4-(3-piperidinopropoxi)benciloximetil] piperidina, dioxalato

[0273] Se agita una mezcla de 4-hidroximetil-1-metilpiperidina (180,9 mg), terc-butilato de potasio (4,56 ml de una solución 0,92 M en tetrahidrofurano) y tetrahidrofurano (3 ml) durante una hora a temperatura ambiente. Se añade una solución de 1-[3-(4-clorometilfenoxi)propil]piperidina (456,4 mg) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 65 horas, a continuación se hidroliza mediante adición de agua y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se agrupan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco 95/5/0,5). Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para dar 132 mg de la base impura que se convierte en el dioxalato como un polvo blanco que se funde a 151°C.

¹H RMN (DMSO): 7,21 (d, 2H, *Harom*, 8,2 Hz); 6,88 (d, 2H, *Harom*, 8,2 Hz.); 4,35 (s, 2H, ϕ CH₂O); 3,98 (t, 2H, CH₂O, 6,1 Hz); 2,7-3,3 (m, 11 H, CHO + 5 CH₂N); 2,64 (s, 3H, CH₃N); 1,2 a 2,1 (m, 12H, 6 CH₂)

Ejemplo 69

[0274]



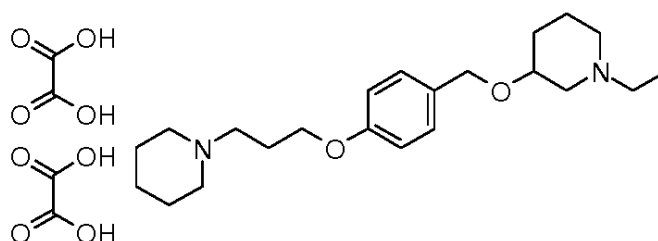
1-metil-4-{2-[4-(3-piperidinopropoxi)benciloxi]etil}piperidina, dioxalato

[0275] Se agita una mezcla de 4-(2-hidroxietil)-1-metilpiperidina (200,5 mg), terc-butilato de potasio (4,56 ml de una solución 0,92 M en tetrahidrofurano) y tetrahidrofurano (3 ml) durante una hora a temperatura ambiente. Se añade una solución de 1-[3-(4-clorometilfenoxi)propil]piperidina (456,4 mg) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se hidroliza mediante adición de agua y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/amoniaco de 95/5/0,5 a 90/10/0,5). Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para dar 168 mg de la base impura que se convierte en el dioxalato como un polvo blanco que se funde a 106°C.

¹H RMN (DMSO): 7,20 (d, 2H, *Harom*, 8,3 Hz.); 6,87 (d, 2H, *Harom*, 8,3 Hz.); 4,33 (s, 2H, ϕ CH₂O); 3,98 (t, 2H, CH₂O, 6,0 Hz); 3,42 (t, 2H, CH₂O, 6,1 Hz); 2,7 a 3,3 (m, 10H, 5 CH₂N); 2,64 (s, 3H, CH₃N); 2,04 (m, 2H, CH₂); 1,2 a 1,8 (m, 13H, CH + 6 CH₂)

Ejemplo 70

[0276]



1-etil-3-[4-(3-piperidinopropoxi)benciloxi]piperidina, dioxalato

[0277] Se desengrasa una suspensión al 60% de hidruro sódico en aceite (168 mg) mediante lavados con pentano. Se añade una solución de 3-hidroxi-1-etilpiperidina (185 mg) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas, a continuación se añade una solución de 1-[3-(4-clorometilfenoxi)propil]piperidina (456,6 mg) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 19 horas, se añade terc-butilato de potasio (5 ml de una solución 0,92 M en tetrahidrofurano). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, a continuación se hidroliza mediante adición de agua y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/amoniaco 90/10/0,5). Las fracciones que contienen el producto esperado se agrupan y se concentran a presión reducida para dar 135 mg de la base impura que se convierte en el dioxalato como un polvo blanco que se funde a 178°C.

¹H RMN (DMSO): 7,25 (d, 2H, *Harom*, 8,4 Hz); 6,88 (d, 2H, *Harom*, 8,4 Hz.); 4,45 (s, 2H, ϕ CH₂O); 3,99 (t, 2H, CH₂O, 5,9 Hz); 3,67 (m, 1H, CHO); 2,8 a 3,3 (m, 12H, 5 CH₂N); 2,04 (m, 2H, CH₂); 1,3 a 1,9 (m, 10H, 3 CH₂); 1,15 (t, 3H, CH₃)

Ejemplo 71: Unión a H3

[0278] Se incubaron membranas que expresan los receptores H3 de histamina humano durante 1 hora a temperatura ambiente en tampón que contenía Na₂HPO₄/KH₂PO₄ 50 mM pH 7,5 en un volumen final de 200 μ l. Para los experimentos de unión las concentraciones de [¹²⁵I]yodoproxifan (2000 Ci/mmol; Amersham Pharmacia Biotech) variaban entre 20 y 40 pM. La unión no específica se determinó en presencia de Imetit 1 μ M. La reacción se detuvo por filtración rápida a través de filtros GF/B (prehumedecidos durante 2 horas con polietilimina al 0,3%), seguido de 3 lavados con tampón de unión frío en hielo. La radiactividad unida al filtro se midió en un contador de centelleo líquido con 50 μ l de líquido de centelleo.

[0279] La unión a hH₃ investigada mediante el uso de [¹²⁵I]yodoproxifan produce una K_d = 78 $\pm$ 6 pM.

[0280] Las afinidades representativas para los compuestos 32, 54 y 58 de la invención se indican en la siguiente tabla (también se indican las afinidades para otros compuestos):

Ejemplo nbº	K _i (nM)
1	2,9
3	1,1
7	0,74
8	0,82
17	0,43
18 isómero A	0,3
18 isómero B	0,21
24	3,5

28	0,53
29	0,88
32	0,22
35	0,1
41	0,13
54	0,4
58	0,061
62	0,554
66	0,83
69	1,19
70	0,35

Ejemplo 72: inhibición del citocromo

[0281] Los citocromos P-450 (CYP) comprenden una superfamilia de hemoproteínas que juegan un papel importante en el metabolismo de una gran variedad de xenobióticos y compuestos endógenos. Entre los CYP que metabolizan xenobióticos que metabolizan, cinco formas, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 parecen ser las principales isoformas de CYP responsables del metabolismo oxidativo de los fármacos o xenobióticos. La inhibición del metabolismo mediado por CYP, a menudo el mecanismo para las interacciones fármaco-fármaco, puede limitar el uso de un fármaco debido a los efectos clínicos adversos. El potencial para la inhibición de la enzima de CYP se evalúa rutinariamente mediante la realización de estudios de inhibición in vitro mediante la medición de las tasas de metabolismo de la biotransformación de una sonda en la presencia y ausencia de moléculas de ensayo.

[0282] Se analizó la capacidad del fármaco en humanos para inhibir la actividad catalítica de las isoformas del citocromo P-450 mediante ensayos fluorométricos basados en placas de microtitulación de las actividades de las cinco formas principales de CYP humanos. La potencial inhibición se determinó in vitro después de la incubación de sustratos modelo fluorescentes sobre varios tiempos de incubación con isoformas del citocromo recombinante humano en ausencia o en presencia de concentraciones crecientes de moléculas de ensayo (de 1 nM a 100 μ M), en comparación con inhibidores específicos de isoformas de CYP. Los datos se expresaron como parámetros de inhibición cuantitativos [concentración de inhibidor que produce un 50% de inhibición (valor IC₅₀)].

[0283] La incubación de fármaco se lleva a cabo a 37°C $\pm$ 0,5°C con agitación en presencia de isoformas del citocromo P-450 recombinante humano y un sistema generador de NADPH. Las condiciones de incubación para cada isoforma del citocromo fueron los siguientes:

Enzima de citocromo P450					
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Sistema de regeneración de NADPH					
NADP+	1,3 mM	1,3 mM	1,3 mM	8,2 μ M	1,3 mM
Glucosa-6-fosfato	3,3 mM	3,3 mM	3,3 mM	0,41 mM	3,3 mM
Cloruro de magnesio hexahidratado	3,3 mM	3,3 mM	3,3 mM	0,41 mM	3,3 mM
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	0,4 unidades/ml	0,4 unidades/ml	0,4 unidades/ml	0,4 unidades/ml	0,4 unidades/ml

Otros reactivos					
Tampón KPO ₄ pH 7,4	100 mM	25 mM	50 mM	100 mM	200 mM
Control positivo (concentración más elevada)	Furafilina 100 μ M	Sulfafenazol 10 μ M	Nootkatone 100 μ M	Quinidina 10 μ M	Ketoconazol 10 μ M
Sustrato	CEC 5 μ M	MFC 75 μ M	O-MF 2 μ M	AMMC 1,5 μ M	BFC 50 μ M
Enzima: CYP recombinante	0,5 p mol	1,0 pmol	1,0 pmol	1,5 pmol	1,0 pmol
CEC: 7-etoxi-3-cianocumarina MFC: 7-metoxi-4-(trifluorometil)-cumarina O-MF: 3-O-metil fluoresceína AMMC: 3-[2-(N,N-dietil-N-metilamino)etil]-7-metoxi-4-metil-cumarina BFC: 7-benciloxi-4-(trifluorometil)-cumarina					

[0284] La inhibición del citocromo representativa (IC₅₀, concentraciones en μ M para la inhibición de 50%) para los compuestos 30-32, 39, 51, y 53 a 59 de la invención se indican en la tabla siguiente (también se indican las inhibiciones del citocromo para otros compuestos):

Nº	CYP3A4	CYP2D6
1	32	> 10
2	> 10	> 10
3	18	32
4	> 10	> 10
5	67	> 10
6	> 10	> 10
7	4	39
8	20	> 100
9	3	8
10	30	47
11	20	5
12	28	> 10
13	16	23
14	> 10	> 10
15	46	> 10
16	22	> 100
17	> 100	> 100
18	43	> 10
18	50	> 10
19	42	> 10
19	48	> 10
20	38	> 10
20	35	> 10
21	> 10	> 10
22	3	13
23	3	13
24	> 10	> 10
25	> 10	> 10
26	8	14
27	> 1	> 10
28	10	10
29	> 100	24
30	11	7
31	4	4
32	9	7
33	7	3
34	10	20
35	5	71
36	3	> 10
37	15	> 10
38	30	> 10
39	11	6
40	66	> 100
41	> 1	> 10
41	13	14
42	> 10	> 10
43	> 10	> 1
44	> 1	> 10
45	5	79
46	12	> 100
47	37	107
48	2	2
49	27	> 10
51	72	> 100
53	57	64
54	> 1	> 10
55	> 10	> 10
56	> 1	> 10

57	> 10	> 10
58	> 10	> 10
59	> 10	> 10
60	> 10	> 10
61	> 10	> 10
62	> 10	> 10
63	> 10	> 10
64	> 10	> 10
65	> 10	> 10
66	> 10	> 10
67	> 10	> 10
68	> 10	> 10
69	> 10	> 10

Ejemplo 73: Ejemplos comparativos

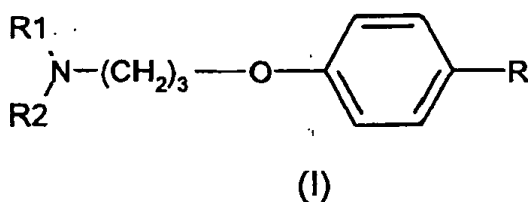
5 [0285] La afinidad representativa y la inhibición del citocromo (IC₅₀, concentraciones para el 50% de inhibición) para los compuestos del documento WO 00/06254 se indican en la siguiente tabla.

Ejemplo nb°	Ki (nM)	CYP3A4	CYP2D6
59	6,9	> 1 μ M	1 μ M
74	4,5	1 μ M	1 μ M
111	14	> 1 μ M	1 μ M
117	2,4	13 μ M	0,059 μ M
161	0,53	52% a 1 μ M	67% a 1 μ M

[0286] Es evidente que los compuestos de la invención muestran sorprendentemente una inhibición de citocromos reducida (IC₅₀ superior) y/o una afinidad mejorada (Ki inferior).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



con R1 y R2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que contiene nitrógeno monocíclico o bicíclico saturado;

R es un anillo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más de átomo de halógeno, alquilo C1-C4, O-alquilo C1-C4, OH, NR3R4,

en el que el átomo de N del anillo de piridilo puede estar en forma de N-óxido (N⁺-O⁻),

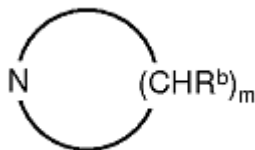
en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con un heterociclo o un grupo NR3R4,

en el que R3, R4 representan independientemente hidrógeno, un alquilo C1-C4 lineal o ramificado o un grupo arilo o tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo o heteroarilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales y/u opcionalmente sustituido con uno o más de átomo de halógeno, alquilo C1-C4, O-alquilo C1-C4, OH;

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que

R1 y R2 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo que contiene nitrógeno monocíclico saturado de fórmula:



con m = 4 o 5, cada R^b es independientemente idéntico o diferente y representa un hidrógeno o un alquilo C1-C4;

R es un anillo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más de átomo de halógeno, alquilo C1-C4, alquilo O-alquilo C1-C4, OH, NR3R4,

en el que el átomo de N del anillo de piridilo puede estar en forma de N-óxido (N⁺-O⁻),

en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con un heterociclo o un grupo NR3R4,

en el que R3, R4 representan independientemente hidrógeno, un alquilo C1-C4 lineal o ramificado o un grupo arilo o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo o heteroarilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con uno o más de átomo de halógeno, alquilo C1-C4, O-alquilo C1-C4, OH;

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.

3. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, elegido entre:

- 50
- 1-[[3-{4-(4-piridil)fenoxi}propil]piperidina,
 - *trans*-3,5-dimetil-1-[[3-{4-(4-piridil)fenoxi}propil]piperidina,
 - 1-[[3-{4-(3-piridil)fenoxi}propil]piperidina,
 - (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina 1-óxido,
 - 55 - 4-{4-[3-(3-piperidinopropoxi)fenil]piridina 1-óxido,
 - 2-metil-4-{4-[3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi]fenil}piridina 1-óxido,
 - 2-hidroxi-4-{4-[3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi]fenil}piridina,
 - 1-metil-4-{4-[3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi]fenil}piridinio
 - 2-(3-piperidinopropoxi)-4-{4-[3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi]fenil}piridina
 - 60 - 2-metil-4-{4-[3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi]fenil}piridina

o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.

4. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, elegido entre:

- 1-[[3-[4-(4-piridil)fenoxi]propil]piperidina,
 - *trans*-3,5-dimetil-1-[[3-[4-(4-piridil)fenoxi]propil]piperidina,
 - 1-[[3-[4-(3-piridil)fenoxi]propil]piperidina,
 - (3S)-3-metil-1-[[3-[4-(4-piridil)fenoxi]propil]piperidina,
 - (3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina 1-óxido,
- o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.

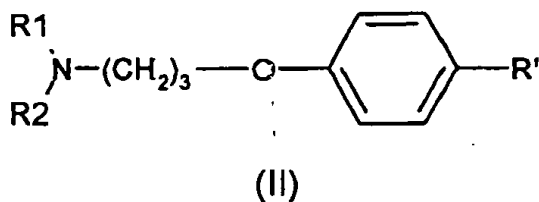
5. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, elegido entre:

- 1-[[3-[4-(4-piridil)fenoxi]propil]piperidina,
 - *trans*-3,5-dimetil-1-[[3-[4-(4-piridil)fenoxi]propil]piperidina,
 - 1-[[3-[4-(3-piridil)fenoxi]propil]piperidina,
 - (3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina 1-óxido,
- o sus sales, hidratos, o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.

6. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, elegido entre:

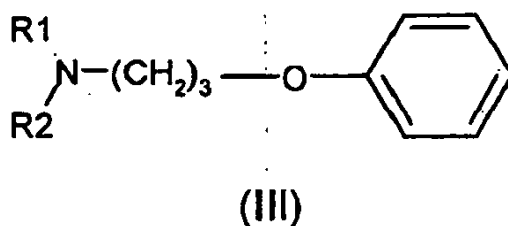
- (3S)-3-metil-1-[[3-[4-(4-piridil)fenoxi]propil]piperidina, dioxalato
- (3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina 1-óxido, oxalato
- (3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina 1-óxido, clorhidrato
- (3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina 1-óxido, diclorhidrato.

7. Procedimiento para la preparación de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula (II):



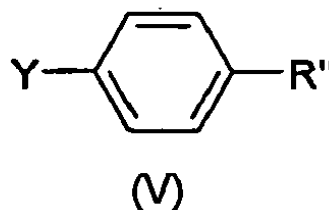
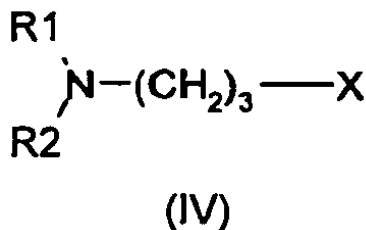
en el que R1 y R2 son como se definen en la fórmula general (I), y R' representa un grupo precursor de R.

8. Procedimiento para la preparación de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula (III):



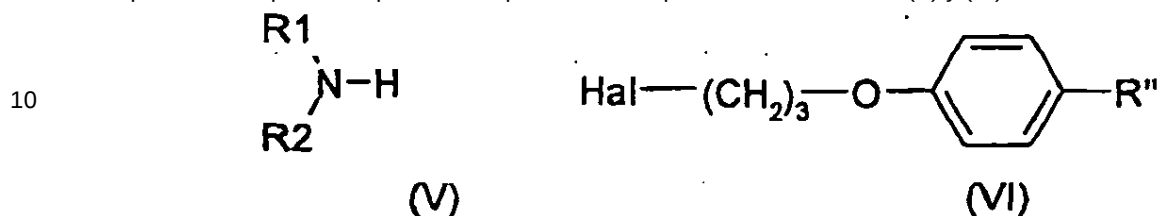
en el que R1 y R2 son como se definen en la fórmula general (I).

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula (IV) y (V):



en el que R1 y R2 son como se definen en la fórmula general (I), Y y X respectivamente representan un grupo nucleófilo y un grupo saliente o un precursor de los mismos, R'' representa R tal como se define en la fórmula (I) o R' tal como se define en la fórmula (II).

- 5 10. Procedimiento para la preparación de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa de acoplar los compuestos correspondientes de fórmula (V) y (VI):



en el que R1 y R2 son como se definen en la fórmula general (I), Hal representa un átomo halógeno, R'' representa R tal como se define en la fórmula (I) o R' tal como se define en la fórmula (II).

- 20 11. Composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 12. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para actuar como ligando del receptor H3 para la administración a un paciente con necesidad del mismo.

13. Compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para utilizar en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o afecciones del SNC.

- 30 14. Compuesto, según la reivindicación 13, para utilizar en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Alzheimer, trastornos de la atención, insomnio y memorización.

- 35 15. Compuesto, según la reivindicación 13, para utilizar en el tratamiento y/o prevención de déficits cognitivos en patologías psiquiátricas.

16. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, para utilizar en el tratamiento y/o prevención de trastornos en personas de edad avanzada, estados depresivos o asténicos.

- 40 17. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para utilizar en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Parkinson, apnea obstructiva del sueño, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular.

18. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para utilizar en el tratamiento y/o prevención de la epilepsia.

- 45 19. Compuesto, según la reivindicación 13, para utilizar en el tratamiento y/o prevención de vértigo, mareo por movimiento, obesidad.

20. Compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para utilizar en el tratamiento y/o prevención de la diabetes y el síndrome metabólico.

- 50 21. Compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para utilizar en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño, estrés, trastornos psicotrónicos, convulsión, depresión, narcolepsia, trastornos de la secreción hipotalamohipofisaria, la circulación cerebral y/o del sistema inmunitario.

- 55 22. Compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para utilizar para facilitar el trabajo nocturno o la adaptación al cambio de horas en seres humanos sanos.