

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 629**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.05.2013 PCT/GB2013/051415**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13179024**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2013 E 13728238 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2855449**

54 Título: **Derivados de sulfonil-piperidina y su uso para tratar enfermedades mediadas por procineticina**

30 Prioridad:

30.05.2012 GB 201209587

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

07.06.2018

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**CARROLL, COLM;
GOLDBY, ANNE y
TEALL, MARTIN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 671 629 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 sulfonil-piperidina y su uso para tratar enfermedades mediadas por procineticina

La presente invención se refiere al uso de derivados de piperidina en terapia, en particular para el tratamiento o prevención de afecciones psiquiátricas y neurológicas.

5 Las procinetinas son péptidos reguladores ricos en cisteína que se cree que ejercen actividad de señalización por dos receptores acoplados a proteína G altamente conservados (GPCR), el receptor de procineticina 1 (PKR1 o PROKR1) y el receptor de procineticina 2 (PKR2 o PROKR2), que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR) caracterizados por 7 dominios transmembranales.

10 El receptor de procineticina 1 (también conocido como GPR73) muestra 87% de homología con el receptor de procineticina 2 (también conocido como GPR73L1). Las procinetinas (PK1 y PK2) contienen 86 y 81 aminoácidos respectivamente, que comparten 45% de identidad de aminoácidos. Ambas procinetinas activan los dos receptores de procineticina, PKR1 y PKR2, con potencia similar.

15 Los receptores PKR1 se acoplan con proteínas G_q/G_{11} conduciendo a la activación de la fosfolipasa C, producción de inositol-fosfato e inmovilización de calcio. Además, también se ha descrito la activación de las rutas de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK).

20 PKR1 está ampliamente distribuido por los tejidos periféricos que incluyen el tracto intestinal, testículos, útero, pulmón, ganglios de la raíz dorsal de ratón, macrófagos, hueso, corazón, recto, tejido adiposo blanco y leucocitos de sangre periférica. Además, el receptor es expresado en el cerebro, en particular en regiones olfativas así como en neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG), hipocampo de ratón, giro dentado, corteza cerebelosa, corteza cerebral, hipocampo humano, amígdala, médula oblonga y médula espinal.

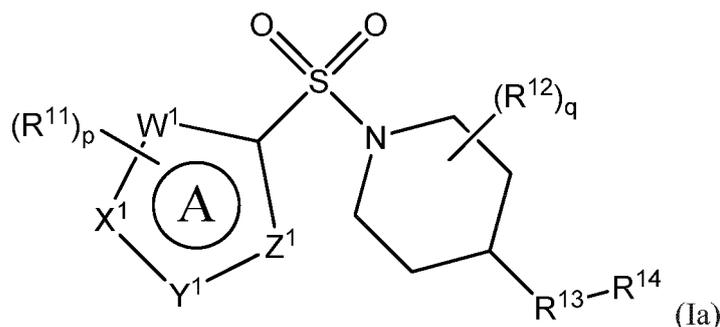
25 Las procinetinas se identificaron originalmente como potentes agentes mediadores de la motilidad intestinal, pero más tarde se mostró que promovían la angiogénesis en glándulas esteroideogénicas (p. ej., glándula suprarrenal), sistemas cardíaco y reproductivo. También modulan la neurogénesis, ritmos circadianos, nocicepción, hematopoyesis así como la respuesta inmunitaria. Se cree que las procinetinas están asociadas con patologías de los sistemas reproductivo y nervioso, infarto de miocardio y tumorigénesis.

Por consiguiente, el antagonismo de las funciones de las procinetinas puede tener utilidad en el tratamiento de trastornos o enfermedades que incluyen la motilidad gastrointestinal, angiogénesis, hematopoyesis, diabetes (p. ej., como se describe en la publicación de solicitud de patente internacional n° WO 2010/077976) y dolor (p. ej., como se describe en la publicación de solicitud de patente internacional n° WO 2007/079214).

30 Ahora los autores de la invención han descubierto una nueva clase de compuestos que son moduladores de receptores de procinetinas que tienen perfiles de actividad convenientes. Los compuestos de esta invención tienen propiedades beneficiosas de potencia, selectividad y/o farmacocinética.

35 El documento WO2004/033427 describe derivados de piperidina 1,4-disustituida y su uso como inhibidores de 11β HSD1. El documento EP1676844 describe compuestos de sulfonamida sustituidos con tetrahidroisoquinolina que son antagonistas del receptor 5-HT7 útiles para tratar trastornos del SNC. El documento WO2004/074283 describe derivados de amino-tiazol sustituidos con N-heterociclilo como inhibidores de proteína quinasa para tratar el cáncer. El documento WO2008/130718 describe compuestos que contienen sulfonamida para tratar trastornos inflamatorios. En *Tetrahedron Letters*, vol. 44, páginas 4873-4876, 2003, se describe la preparación de derivados de éter de arilo. Se han excluido una serie de compuestos de biblioteca identificados por SciFinder® del alcance de las reivindicaciones por descargo de responsabilidad o estipulación.

40 De acuerdo con la presente invención, se proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



en donde

W¹, X¹, Y¹ y Z¹ representan cada uno independientemente N, NH o CH, en donde al menos dos de W¹, X¹, Y¹ y Z¹ representan N o NH;

p es 0, 1, 2 o 3;

5 cada R¹¹ representa independientemente halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-carbonilo, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con carboxilo o (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R¹² representa independientemente halógeno, ciano, carboxilo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆) o un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 9 miembros;

10 R¹³ representa un átomo de oxígeno o un grupo C=O, NR¹⁵ o CR¹⁶R¹⁷, con la condición de que (i) cuando R¹³ representa CO o NH y el anillo A representa pirazol-4-ilo o imidazol-4-ilo, entonces p debe ser 3 y R¹⁴ representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo sustituido, y (ii) cuando R¹³ representa CH₂ y el anillo A representa pirazol-4-ilo o imidazol-4-ilo, entonces o bien p es 3, o, p es 2 y q es al menos 1;

R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

15 R¹⁶ y R¹⁷ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o ciano, carboxilo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆) o un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 9 miembros;

20 R¹⁴ representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo, estando el propio sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo (=O), alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-carbonilo, (alquil C₁-C₆)-carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, amino (-NH₂), -CON(R¹⁸)₂, (alquil C₁-C₆)amino, di-(alquil C₁-C₆)amino, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o (cicloalquil C₃-C₆)-metilo; y

25 cada R¹⁸ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; pero excluyendo los siguientes compuestos:

1) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-metilfenoxi)piperidina,

2) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-fluorofenoxi)piperidina,

3) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-metoxifenoxi)piperidina,

4) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-fenoxipiperidina,

30 5) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(3-etilfenoxi)piperidina,

6) 4-fenoxi-1-(1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,

7) 4-(3-clorofenoxi)-1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,

8) [1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil](4-metoxifenil)metanona,

9) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(2-metilfenoxi)piperidina,

35 10) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinametanol,

11) ácido 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-[(4-metoxifenil)metil]-4-piperidinacarboxílico, éster etílico,

12) 4-[[1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil]oxi]benzotrilo,

13) N-(2-metilfenil)-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinamina,

14) 1-[[1-(difluorometil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]-4-(4-fluorofenoxi)piperidina,

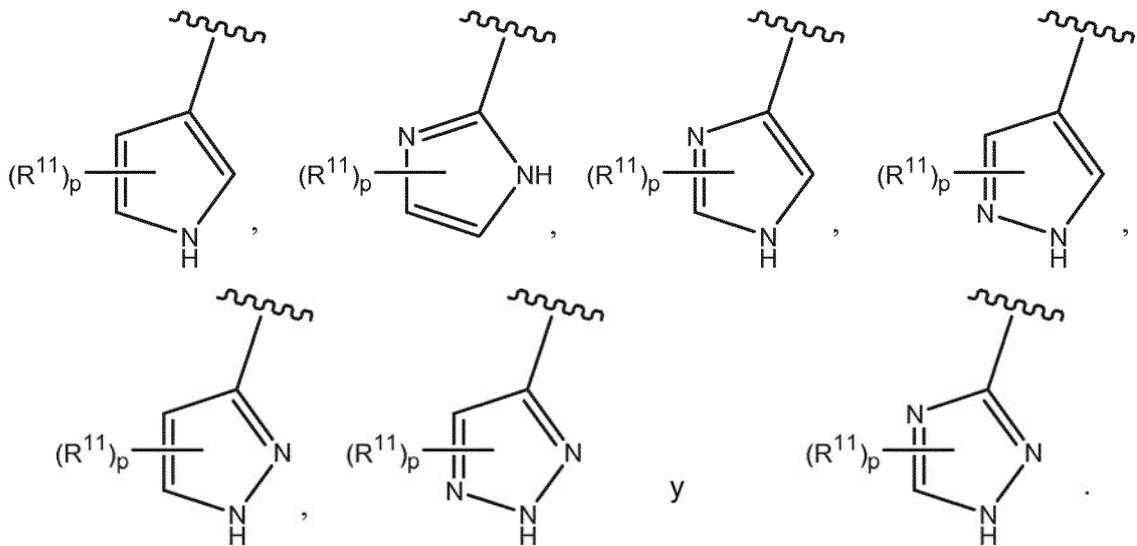
40 15) 4-(3-fluorofenoxi)-1-[(3-metil-1-propil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,

16) 1-[[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]-4-(2-fluorofenoxi)piperidina,

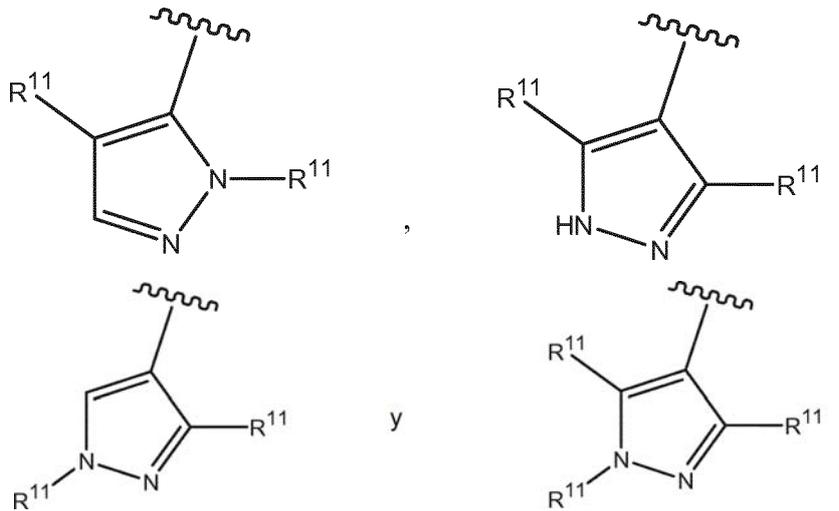
17) 1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(fenilmetil)piperidina,

18) 1-[[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]-4-(fenilmetil)piperidina,

- 19) 1-[(1-etil-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(fenilmetil)piperidina,
- 20) 4-(4-metoxibencil)-1-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol,
- 21) 4-(4-clorobencil)-1-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol,
- 22) 1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-[(4-metoxifenil)metil]-4-piperidinametanol,
- 5 23) 4-(fenilmetil)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 24) [1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil](4-fluorofenil)metanona,
- 25) 1-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-4-(2-naftaleniloxi)piperidina,
- 26) 4-((fenil)(metoxi)metil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina, y
- 27) 4-(fenilmetil)-1-(1*H*-imidazol-5-ilsulfonil)piperidina.
- 10 En el contexto de la presente memoria descriptiva, salvo que se exponga otra cosa, un grupo sustituyente alquilo, alquenilo o alquinilo, o un resto alquilo, alquenilo o alquinilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos/restos alquilo C₁-C₆ incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo,
- 15 isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Los ejemplos de grupos/restos alquenilo C₂-C₆ incluyen etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1-hexadienilo. Los ejemplos de grupos/restos alquinilo C₂-C₆ incluyen etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.
- Un grupo/resto sustituyente haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆ comprenderá al menos un átomo de halógeno, p. ej., uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de halógeno, los ejemplos de los cuales incluyen trifluorometilo, trifluorometoxi o pentafluoroetilo.
- 20 Un grupo/resto sustituyente hidroxialquilo C₁-C₆ comprenderá al menos un grupo hidroxilo, p. ej., uno, dos, tres o cuatro grupos hidroxilo, los ejemplos de los cuales incluyen -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -CH(CH₃)OH y -CH(CH₂OH)₂.
- 25 Los grupos alquilo en un grupo/resto di-(alquil C₁-C₆)amino pueden ser iguales o diferentes uno de otro.
- El anillo A en la fórmula (Ia) es un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 2 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, los ejemplos de los cuales incluyen imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.
- Un sistema de anillo heterocíclico significa un grupo hidrocarbilo saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que contiene de 5 a 9 átomos en el anillo en el que uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) átomos de carbono del anillo se sustituyen por un número correspondiente de heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en particular nitrógeno y oxígeno. Los ejemplos de sistemas de anillo heterocíclico incluyen tetrahidrofurano, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo e indolilo.
- 30 Cuando cualquier resto o grupo químico en la fórmula (Ia) se describe como que está opcionalmente sustituido, se apreciará que el resto o grupo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes especificados. Se apreciará que el número y naturaleza de los sustituyentes se seleccionará de modo que se eviten combinaciones estéricamente no deseables.
- 35 En un aspecto de la invención, Y¹ representa N o NH y W¹, X¹ y Z¹ representan cada uno independientemente N, NH o CH.
- 40 Son compuestos particularmente ventajosos aquellos en los que (i) X¹ e Y¹ representan cada uno independientemente N o NH, y W¹ y Z¹ representan ambos CH, o (ii) Y¹ y Z¹ representa cada uno independientemente N o NH y W¹ y X¹ representan ambos CH, o (iii) W¹ y X¹ representan cada uno independientemente N o NH e Y¹ y Z¹ representan ambos CH.
- En otra realización, al menos tres de W¹, X¹, Y¹ y Z¹ representan independientemente N o NH.
- 45 Los ejemplos específicos del anillo A, en el que p y R¹¹ son como se han definido previamente, incluyen:

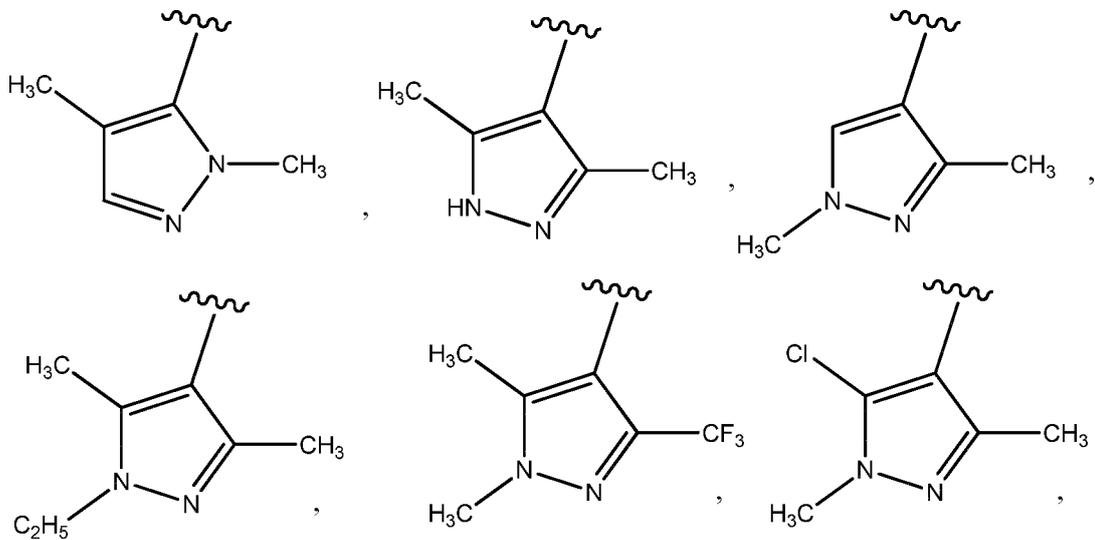


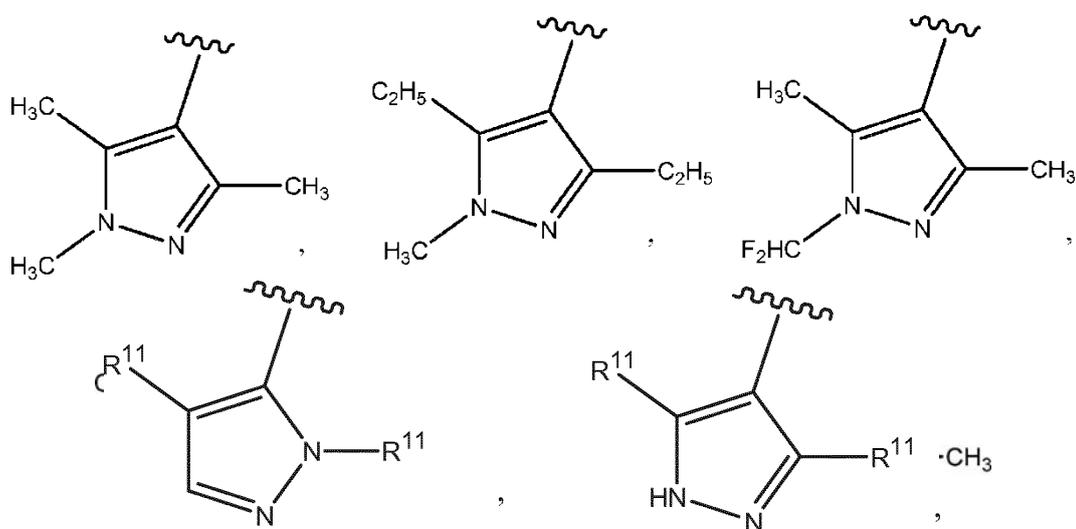
Ventajosamente, el anillo A (donde los sustituyentes R^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, son como se han definido previamente) se selecciona de los siguientes restos:



5

En particular, el anillo A se puede seleccionar de uno de los siguientes restos:





El número (p) de sustituyentes R^{11} en el anillo A puede ser 0, 1, 2 o 3, preferiblemente 2 o 3.

5 Si están presentes en el anillo A, cada R^{11} representa independientemente halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), ciano, alcoxi C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , alquilitio C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , alquil(C $_1-C_6$ o C_1-C_4 o C_1-C_2)-carbonilo, o alquilo C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de carboxilo y (alcoxi C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2)-carbonilo.

10 En una realización de la invención, cada R^{11} representa independientemente halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), ciano, alcoxi C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 (p. ej., difluorometilo o trifluorometilo), haloalcoxi C_1-C_2 (p. ej., difluorometoxi o trifluorometoxi), alquilitio C_1-C_2 , (alquil C_1-C_2)-carbonilo, o alquilo C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de carboxilo y (alcoxi C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2)-carbonilo.

15 En otra realización, cada R^{11} representa independientemente halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo, en especial cloro), haloalquilo C_1-C_2 (p. ej., difluorometilo o trifluorometilo) o alquilo C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 (en especial metilo o etilo).

20 El número (q) de sustituyentes R^{12} en el anillo de piperidina puede ser 0, 1, 2, 3 o 4, y preferiblemente es 0 o 1. Un sustituyente R^{12} puede estar unido a cualquier posición del anillo de piperidina, pero preferiblemente está unido a la posición 4 con respecto al átomo de nitrógeno del anillo, es decir, el sustituyente R^{12} preferiblemente está unido al mismo átomo de carbono que el grupo R^{13} .

Si están presentes, cada R^{12} representa independientemente halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), ciano, carboxilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , hidroxialquilo C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , (alcoxi C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2)-carbonilo, (alcoxi C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_6), o un sistema de anillo heterocíclico de 5, 6, 7, 8 o 9 miembros.

25 En una realización, cada R^{12} representa independientemente halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), ciano, carboxilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_2 (en especial metilo), haloalquilo C_1-C_2 (p. ej., difluorometilo o trifluorometilo), alcoxi C_1-C_2 (en especial metoxi),

30 hidroxialquilo C_1-C_2 (p. ej., hidroximetilo), (alcoxi C_1-C_2)-carbonilo (en especial etoxicarbonilo), (alcoxi C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_6) (preferiblemente (alcoxi C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_2)) o un sistema de anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno.

En otra realización, cada R^{12} representa independientemente halógeno (en especial flúor), ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_2 (en especial metilo), alcoxi C_1-C_2 (en especial metoxi), (alcoxi C_1-C_2)-carbonilo (en especial etoxicarbonilo), o (alcoxi C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_2) (en particular metoximetilo).

35 En otra realización más, cada R^{12} representa independientemente ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_2 (en especial metilo), alcoxi C_1-C_2 (en especial metoxi), (alcoxi C_1-C_2)-carbonilo (en especial etoxicarbonilo), o (alcoxi C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_2) (en particular metoximetilo).

R^{13} representa un átomo de oxígeno o un grupo $C=O$, NR^{15} o $CR^{16}R^{17}$, con la condición de que (i) cuando R^{13} representa CO o NH y el anillo A representa pirazol-4-ilo o imidazol-4-ilo, entonces p debe ser 3 y R^{14} representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo sustituido (pero no uno no sustituido), y (ii) cuando R^{13} representa CH_2 y

el anillo A representa pirazol-4-ilo o imidazol-4-ilo, entonces o bien p es 3 o, alternativamente, p es 2 y q es al menos 1.

5 R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁₃-C₂ (preferiblemente metilo) y R¹⁶ y R¹⁷ representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), ciano, carboxilo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, alcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, (alcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂)-carbonilo, (alcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₆) o un sistema de anillo heterocíclico de 5, 6, 7, 8 o 9 miembros.

10 En una realización, R¹⁶ y R¹⁷ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₂ (preferiblemente metilo), haloalquilo C₁-C₂ (p. ej., difluorometilo o trifluorometilo), alcoxi C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂ (p. ej., hidroximetilo), o (alcoxi C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₂) (en particular metoximetilo).

15 Sujeto a las condiciones anteriores, en un aspecto, R¹³ representa un átomo de oxígeno o un grupo NR¹⁵ o CR¹⁶R¹⁷. En un segundo aspecto, R¹³ representa un átomo de oxígeno o un grupo C=O, NH, N(CH₃), CH₂, CHF, CHCN, CH(OH), CH(OCH₃), CH(OC₂H₅), CH(CH₂OH), C(OH)CH₃, CH(CH₃), CH(CH₂OCH₃) o CH(CHF₂). En un tercer aspecto, R¹³ representa un átomo de oxígeno o un grupo NH, N(CH₃), CH₂, CHF, CHCN, CH(OH), CH(OCH₃), CH(OC₂H₅), CH(CH₂OH), C(OH)CH₃, CH(CH₃), CH(CH₂OCH₃) o CH(CHF₂). En un cuarto aspecto, R¹³ un átomo de oxígeno. En un quinto aspecto, R¹³ representa CH₂.

20 R¹⁴ representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo, estando el propio el propio sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, oxo (=O), alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, alqueno C₂-C₆ o C₂-C₄, alquino C₂-C₆ o C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, alcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, alquiltio C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, alquilsulfinilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, (alquil C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂)-carbonilo, (alquil C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂)-carbonilo, (alcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂)-carbonilo, amino (-NH₂), -CON(R¹⁸)₂, (alquil C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂)-amino, di-(alquil C₁-C₆)amino, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y (cicloalquil C₃-C₆)-metilo.

30 En una realización de la invención, R¹⁴ representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo, estando el propio el propio sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, oxo, alquilo C₁-C₄ (p. ej., metilo o etilo), alqueno C₂-C₄ (p. ej., etenilo), C₂-C₄ alquino (p. ej., etinilo), haloalquilo C₁-C₂ (p. ej., trifluorometilo), hidroxialquilo C₁-C₂ (p. ej., hidroximetilo), alcoxi C₁-C₄ (p. ej., metoxi o etoxi), haloalcoxi C₁-C₂ (p. ej., trifluorometoxi), alquiltio C₁-C₄ (p. ej., metiltio o etiltio), alquilsulfinilo C₁-C₄ (p. ej., metilsulfinilo o etilsulfinilo), alquilsulfonilo C₁-C₄ (p. ej., metilsulfonilo o etilsulfonilo), (alquil C₁-C₄)-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo o etilcarbonilo), (alquil C₁-C₄)-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), (alcoxi C₁-C₄)-carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), amino, -CON(R¹⁸)₂, (alquil C₁-C₄)-amino (p. ej., metilamino o etilamino), di-(alquil C₁-C₄)amino (p. ej., dimetilamino), cicloalquilo C₃-C₅, cicloalquilo C₃-C₅ y (cicloalquil C₃-C₅)-metilo.

40 En otra realización de la invención, R¹⁴ representa sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo (en particular piridinilo), estando el propio sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), ciano, alquilo C₁-C₄ (p. ej., metilo o etilo), haloalquilo C₁-C₂ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁-C₄ (p. ej., metoxi o etoxi) y haloalcoxi C₁-C₂ (p. ej., trifluorometoxi).

45 En otra realización más de la invención, R¹⁴ representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo, en particular fenilo o piridinilo (en particular piridinilo), estando el propio sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferiblemente hasta tres, lo más preferiblemente uno o dos, sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.

Cada R¹⁸ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, en particular metilo.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (Ia) son aquellos en los que:

50 W¹, X¹, Y¹ y Z¹ representa cada uno independientemente un átomo de nitrógeno o un resto NH o CH, en donde al menos dos de W¹, X¹, Y¹ y Z¹ representan N o NH;

p es 2 o 3;

cada uno representa independientemente halógeno, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆;

q es 0 o 1;

cada R¹² representa ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo o (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆);

5 R¹³ representa un átomo de oxígeno o un grupo C=O, NR¹⁵ o CR¹⁶R¹⁷, con la condición de que (i) cuando R¹³ representa CO o NH y el anillo A representa pirazol-4-ilo o imidazol-4-ilo, entonces p debe ser 3 y R¹⁴ representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo sustituido, y (ii) cuando R¹³ representa CH₂ y el anillo A representa pirazol-4-ilo o imidazol-4-ilo, entonces o bien p es 3, o, p es 2 y q es al menos 1;

R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y

10 R¹⁴ representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo, estando el propio sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; pero excluyendo los compuestos numerados de 1) a 5), 7) a 9), 11) y 13) a 24) como se definen en lo que antecede.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (Ia) son aquellos en los que:

W¹, X¹, Y¹ y Z¹ representa cada uno independientemente un átomo de nitrógeno o un resto NH o CH, en donde al menos dos de W¹, X¹, Y¹ y Z¹ representan N o NH;

15 p es 2 o 3;

cada R¹¹ representa independientemente halógeno, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆;

q es 0 o 1;

cada R¹² representa ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo o (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆);

20 R¹³ representa un átomo de oxígeno o un grupo C=O, NR¹⁵ o CR¹⁶R¹⁷, con la condición de que (i) cuando R¹³ representa CO o NH y el anillo A representa pirazol-4-ilo o imidazol-4-ilo, entonces p debe ser 3 y R¹⁴ representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo sustituido, y (ii) cuando R¹³ representa CH₂ y el anillo A representa pirazol-4-ilo o imidazol-4-ilo, entonces o bien p es 3, o, p es 2 y q es al menos 1;

R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

25 R¹⁶ y R¹⁷ representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆); y

30 R¹⁴ representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo, estando el propio sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; pero excluyendo los compuestos numerados de 1) a 5), 7) a 9), 11) y 13) a 24) y 26) como se definen en lo que antecede.

En otra realización preferida más de la invención, los compuestos de fórmula (Ia) son aquellos en los que:

W¹, X¹, Y¹ y Z¹ representa cada uno independientemente un átomo de nitrógeno o un resto NH o CH, en donde al menos dos de W¹, X¹, Y¹ y Z¹ representan N o NH;

p es 2 o 3;

35 cada R¹¹ representa independientemente halógeno, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆;

q es 0 o 1;

cada R¹² representa ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo o (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆);

40 R¹³ representa un átomo de oxígeno o un grupo NR¹⁵ o CR¹⁶R¹⁷, con la condición de que (i) cuando R¹³ representa NH y el anillo A representa pirazol-4-ilo o imidazol-4-ilo, entonces p debe ser 3 y R¹⁴ representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo sustituido, y (ii) cuando R¹³ representa CH₂ y el anillo A representa pirazol-4-ilo o imidazol-4-ilo, entonces o bien p es 3, o, p es 2 y q es al menos 1;

R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

45 R¹⁶ y R¹⁷ representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆); y

R¹⁴ representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo, estando el propio sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-

C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; pero excluyendo los compuestos numerados de 1) a 5), 7), 9), 11), 13) a 24) y 26) como se definen en lo que antecede.

Los ejemplos de nuevos compuestos de fórmula (Ia) de acuerdo con la invención incluyen:

- 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
- 5 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-[4-(Trifluorometoxi)fenoxi]-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-(4-Metilfenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-(4-Clorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-(3-Clorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 10 4-({1-[(1,3,5-Trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il}oxi)benzotrilo,
- 4-(4-Clorofenoxi)-1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 1-[(1-Etil-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-metilfenoxi)piperidina,
- 1-[[1,5-Dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]-4-(4-metilfenoxi)piperidina,
- 1-[(5-Cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-metilfenoxi)piperidina,
- 15 4-[4-(Trifluorometil)fenoxi]-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-(4-Bromo-2-fluorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 1-[(5-Cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-clorofenoxi)piperidina,
- 4-(4-Clorofenoxi)-1-[[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]piperidina,
- 20 4-(3-Metoxifenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-(4-Metoxifenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-Fenoxi-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-(4-Fluorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-(4-Clorofenoxi)-3-metil-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 25 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-(Naftalen-2-iloxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-(4-Clorofenoxi)-2-metil-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 1-[(5-Cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(2,4-diclorofenoxi)piperidina,
- 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[[1,3-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]piperidina,
- 30 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[(3,5-dietil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]piperidina,
- 4-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
- 5-Cloro-2-[[1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil]piperidin-4-il]oxi}benzotrilo,
- 35 1-[(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina,
- 1-[(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(naftalen-2-iloxi)piperidina,
- 5-Cloro-2-[[1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil]piperidin-4-il]oxi}benzotrilo,

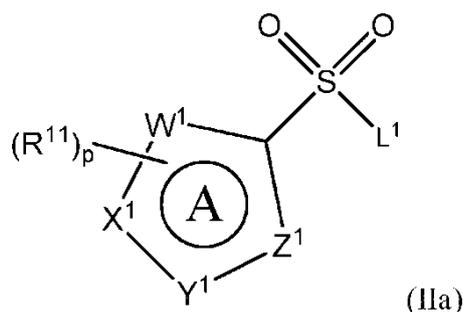
- 4-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)-1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-sulfonil)piperidina,
 4-(4-Clorofenoxi)-1-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-sulfonil)piperidina,
 1-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)-4-(2,6-dimetilfenoxi)piperidina,
 5 4-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 4-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 1-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)-4-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidina,
 4-(3,5-Difluoro-4-metoxifenoxi)-1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 4-(3-Fluoro-4-metoxifenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 10 4-(3,5-Difluoro-4-metoxifenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 5-Cloro-2-((1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)oxi)piridina,
 15 (4-Clorofenil)(1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanona,
 (3,4-Diclorofenil)(1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanona,
 N-(4-Clorofenil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-amina,
 N-(3,4-Diclorofenil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-amina,
 4-Cloro-N-[[1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]anilina,
 20 3,4-Dicloro-N-[[1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]anilina,
 4-(4-Clorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(3,4-Diclorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Clorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 4-(4-Clorobencil)-4-metoxi-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 25 4-(2,4-Diclorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 4-(4-Clorobencil)-4-(metoximetil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Clorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carboxilato de etilo,
 4-(4-Bromobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carboxilato de etilo,
 4-(4-Bromobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carboxilato de etilo,
 30 4-(4-Clorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carbonitrilo,
 4-(2,4-Diclorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carbonitrilo,
 1-((5-Cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-(4-clorobencil)piperidina,
 4-(3,4-Diclorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 4-(3,4-Diclorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 35 4-(4-Cloro-3-fluorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,

- 4-(4-Cloro-2-fluorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 1-((3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-(2-fluorofenoxi)piperidina,
 5-Cloro-3-fluoro-2-((1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)oxi)piridine,
 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 5 4-(4-Cloro-2-fluorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina,
 4-(4-Cloro-2-fluorobencil)-4-fluoro-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-2-fluorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 5-Cloro-3-metoxi-2-((1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)oxi)piridina,
 5-Cloro-2-((1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)oxi)-3-metoxipiridina,
 10 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-metoxipiperidina,
 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-4-metoxi-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina,
 15 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-4-fluoro-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-(1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)acetonitrilo,
 2-(4-Clorofenil)-2-(1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)acetonitrilo,
 (4-Clorofenil)(1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol,
 (4-Clorofenil)(1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol,
 20 4-((4-Clorofenil)(metoxi)metil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-((4-Clorofenil)(metoxi)metil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 2-(4-Clorofenil)-2-(1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)etanol,
 1-(4-Clorofenil)-1-(1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)etanol,
 4-(1-(4-Clorofenil)etil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 25 4-((4-Clorofenil)(etoxi)metil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-((4-Clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Clorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 4-(1-(4-Clorofenil)-2-metoxietil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(1-(4-Clorofenil)-2,2-difluoroetil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 30 y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

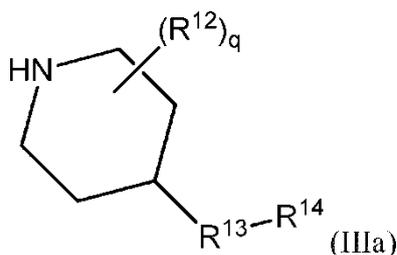
Debe indicarse que cada uno de los compuestos químicos citados antes representa un aspecto particular e independiente de la invención.

Los compuestos de fórmula (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables como se han definido antes, se pueden preparar por un procedimiento que comprende

- 35 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

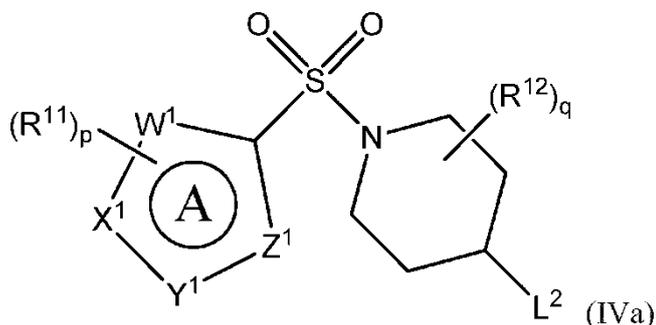


en donde L^1 representa un grupo lábil (p. ej., un átomo de halógeno) y p , W^1 , X^1 , Y^1 , Z^1 y R^{11} tienen los significados definidos antes, con un compuesto de fórmula



- 5 o una de sus sales adecuadas (p. ej., una sal de hidrocloreto), en donde q , R^{12} , R^{13} y R^{14} tienen los significados definidos antes; o

(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



- 10 en donde L^2 representa un grupo lábil (p. ej., mesilato) y p , W^1 , X^1 , Y^1 , Z^1 , R^{11} y R^{12} tienen los significados definidos antes, con un compuesto de fórmula $L^3-R^{13}-R^{14}$ (Va) en donde L^3 representa un grupo lábil (p. ej., mesilato) y R^{13} y R^{14} tienen los significados definidos antes;

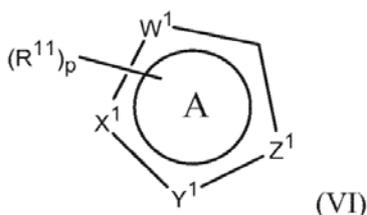
y opcionalmente después llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

- convertir un compuesto de fórmula (Ia) en otro compuesto de fórmula (Ia)
 - eliminar cualesquiera grupos protectores
- 15 - formar una sal farmacéuticamente aceptable.

El procedimiento (i) anterior se puede llevar a cabo de forma conveniente en presencia de un disolvente orgánico tal como diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano y una base adecuada tal como trietilamina, piridina o diisopropilamina, a una temperatura en el intervalo de 20°C a 40°C, p. ej., temperatura ambiente (20°C).

- 20 El procedimiento (ii) anterior se puede llevar a cabo de forma conveniente como el procedimiento (i) pero a temperaturas en el intervalo de 20 a 80°C.

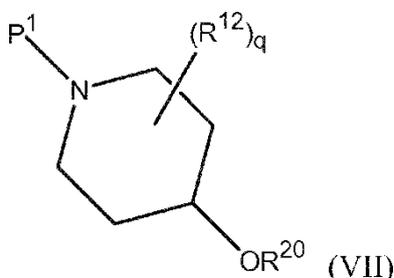
Los compuestos de fórmula (IIa) en los que L^1 representa un átomo de halógeno se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



en donde p, W¹, X¹, Y¹, Z¹ y R¹¹ son como se han definido en la fórmula (Ia), con dióxido de azufre en presencia de un reactivo organometálico (p. ej., un reactivo de organolitio tal como n-butil-litio), seguido de reacción con un agente de halogenación, p. ej., N-clorosuccinimida.

- 5 La primera etapa del procedimiento se lleva a cabo de forma conveniente en presencia de un disolvente polar orgánico tal como éter, cloroformo o diclorometano en una atmósfera de nitrógeno a baja temperatura, p. ej., de 0°C a -70°C. La segunda etapa del procedimiento se puede llevar a cabo usando una mezcla de disolventes bifásica, p. ej., mezcla de diclorometano/agua, a temperatura ambiente (20°C).

- 10 Los compuestos de fórmula (IIIa) en los que R¹³ representa un átomo de oxígeno se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



- 15 en donde P¹ representa un grupo protector de nitrógeno (p. ej., grupo terc-butoxi-carbonilo), R²⁰ representa un átomo de hidrógeno o un grupo lábil (p. ej., -SO₂Me) y q y R¹² son como se han definido en la fórmula (Ia), con un compuesto de fórmula (VIII), HO-R¹⁴, en donde R¹⁴ es como se ha definido en la fórmula (Ia), en presencia de un agente de acoplamiento (p. ej., azodicarboxilato de diisopropilo).

Los compuestos de fórmula (IIIa) en los que R¹³ representa un átomo de azufre se pueden preparar como se describe en la publicación de solicitud de patente europea nº EP 1 227 090 (Kato et al).

- 20 Los compuestos de fórmula (IIIa) en los que R¹³ representa C=O se pueden preparar por procedimientos análogos a los descritos por Orjales et al, *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 5512-5532 y Zhudu Tu et al, *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 1358-1369.

Los compuestos de fórmula (IIIa) en los que R¹³ representa NR¹⁵ se pueden preparar como se describe en la publicación de solicitud de patente internacional nº WO 01/62757 (Hansen et al).

Los compuestos de fórmula (IIIa) en los que R¹³ representa CR¹⁶R¹⁷ se pueden preparar como se describe en la publicación de solicitud de patente europea nº EP 1 227 090 (Kato et al).

- 25 Los compuestos de fórmulas (IVa), (Va), (VI), (VII) y (VIII) o bien están disponibles en el mercado, son bien conocidos en la bibliografía o se pueden preparar usando técnicas conocidas.

- 30 Los expertos en la técnica observarán que en los procedimientos anteriores algunos grupos funcionales tales como grupos fenol, hidroxilo o amino en los reactivos es necesario que se protejan mediante grupos protectores. Por lo tanto, la preparación de compuestos de fórmula (Ia) puede implicar, en una etapa adecuada, la eliminación de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

- 35 Los compuestos de fórmula (Ia) anterior se pueden convertir en una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente una sal de adición de ácido tal como una sal de hidrocloreuro, hidrobromuro, bencenosulfonato (besilato), sacarina (p. ej., monosacarina), trifluoroacetato, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, valerato, propanoato, butanoato, malonato, oxalato, 1-hidroxi-2-naftoato (xinafoato), metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

- 5 En un aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (Ia) definidos antes pueden llevar uno o más radiomarcadores. Dichos radiomarcadores se pueden introducir usando reactivos que contienen radiomarcador en la síntesis de los compuestos de fórmula (Ia), o se pueden introducir por acoplamiento de los compuestos de fórmula (Ia) con restos quelantes capaces de unirse a un átomo de metal radiactivo. Dichas versiones radiomarcadas de los compuestos se pueden usar, por ejemplo, en estudios de generación de imágenes de diagnóstico.
- Los compuestos de fórmula (Ia) y sus sales pueden estar en forma de hidratos o solvatos que forman un aspecto de la presente invención. Dichos solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, que incluyen, pero no se limitan a disolventes alcohólicos, p. ej., metanol, etanol o isopropanol.
- 10 Los compuestos de fórmula (Ia) anteriores pueden existir en formas estereoisómeras. Se entenderá que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropoisómeros) de los compuestos de fórmula (Ia) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. El uso de tautómeros y sus mezclas también forma un aspecto de la presente invención. Las formas enantiómeras puras son particularmente deseadas.
- 15 Los compuestos de fórmula (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de receptores de prokineticinas, y por lo tanto se pueden usar en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (p. ej., trastornos psicótico, psicosis), demencia y otros trastornos cognitivos, trastornos de ansiedad (p. ej., trastorno de ansiedad generalizada), trastornos del estado de ánimo (p. ej., trastornos depresivos, trastornos de depresión mayor, trastornos bipolares que incluyen bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar), trastornos del sueño, trastornos que normalmente se diagnostican por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia (p. ej., trastorno por déficit de atención y trastornos de mal comportamiento), dolor (p. ej., dolor neuropático), afecciones inflamatorias y trastornos neurodegenerativos (p. ej., enfermedad de Parkinson o Alzheimer).
- 20 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" salvo que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben considerarse en consecuencia.
- 25 La profilaxis se espera que sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o se considera de otra forma que tienen un riesgo mayor del trastorno o afección en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar un trastorno o afección particular en general incluyen las que tienen un antecedente familiar del trastorno o afección, o aquellas que se ha identificado por ensayo o cribado genético que son particularmente susceptibles de desarrollar el trastorno o afección, o aquellos en la fase que anuncia la presencia de un trastorno.
- 30 En particular, los compuestos de fórmula (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables como se han definido antes, se pueden usar en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo (p. ej., voces o alucinaciones), trastornos cognitivos (tales como demencia y aprendizaje deteriorado) y también dolor (tal como dolor neuropático).
- 35 Los compuestos de fórmula (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables como se han definido antes se pueden usar en un método de tratamiento de al menos un síntoma o afección asociado con la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y otros trastornos psicóticos (p. ej., trastornos psicótico, psicosis), demencia y otros trastornos cognitivos, trastornos de ansiedad (p. ej., trastorno de ansiedad generalizada), trastornos del estado de ánimo (p. ej., trastornos depresivos, trastornos de depresión mayor, trastornos bipolares que incluyen bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar), trastornos del sueño, trastornos que normalmente se diagnostican por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia (p. ej., trastorno por déficit de atención, trastornos del espectro autista y trastornos de mal comportamiento), dolor (p. ej., dolor neuropático) y trastornos neurodegenerativos (p. ej., enfermedad de Parkinson o Alzheimer) que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en lo que antecede.
- 40 Dichos síntomas y afecciones incluyen, pero no se limitan a ansiedad, agitación, hostilidad, pánico, un trastorno de alimentación, un síntoma afectivo, un síntoma del estado de ánimo, un síntoma psicótico negativo y positivo normalmente asociado con psicosis y trastorno neurodegenerativo.
- 45 Para los usos terapéuticos mencionados antes, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto usado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosis diaria de un compuesto de acuerdo con la invención (es decir, un compuesto de fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), si es inhalada, puede estar en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Alternativamente, si el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 miligramos por kilogramos de peso corporal (mg/kg).
- 50 Los compuestos de fórmula (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar por sí mismos, pero en general se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que un compuesto de fórmula (Ia)/sal (principio activo) está asociado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55

Por lo tanto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha definido en lo que antecede, asociado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La invención proporciona además también un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha definido en lo que antecede, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas en, por ejemplo, "Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

10 Los adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la invención son los usados convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica e incluyen, pero no se limitan a azúcares, alcoholes de azúcares, almidones, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicerina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverizador de inhalación, rectal, nasal, bucal, vaginal o por un depósito implantado. Se prefiere la administración oral. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener cualesquiera adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, convencionales. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa estéril inyectable. La suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los diluyentes y disolventes aceptables que se pueden usar están el manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, se usan de forma convencional aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede usar cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de preparaciones inyectables, así como lo son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones en aceite también pueden contener una diluyente o dispersante alcohol de cadena larga tal como se describe en Ph. Helv., o un alcohol similar.

40 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral en una forma farmacéutica aceptable por vía oral, que incluye, pero no se limita a cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos, y suspensiones y soluciones acuosas. Estas formas farmacéuticas se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. En el caso de comprimidos para uso oral los vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como el estearato magnésico, también se usan típicamente. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía oral suspensiones acuosas, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir algunos agentes edulcorantes y/o de sabor y/o colorantes.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el principio activo. Dichos materiales incluyen, pero no se limitan a manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por aerosol nasal o por inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar en forma de soluciones en solución salina, usando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80% en peso, todavía más preferiblemente de 0,10 a

70% en peso e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso, del principio activo, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

Los compuestos de fórmula (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables como se han definido antes, también se pueden administrar junto con otros compuestos usados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

- 5 Por lo tanto, la invención se refiere además a terapias de combinación en donde un compuesto de fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha definido previamente o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha definido previamente, se administra con otro u otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones previamente indicadas. Dichos agentes terapéuticos se pueden seleccionar de los siguientes:
- 10 (i) antidepresivos tales como, por ejemplo, amitriptilina, amoxapina, bupropion, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptulina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robaizotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);
- 15 (ii) antipsicóticos atípicos que incluyen, por ejemplo, quetiapina e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);
- (iii) antipsicóticos que incluyen, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidilo, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);
- 20 (iv) ansiolíticos que incluyen, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbituratos, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s). Los ejemplos de ansiolíticos incluyen adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, y zolazepam; y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);
- 25 (v) anticonvulsivos que incluyen, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, y gabapentina, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);
- (vi) terapias para el Alzheimer que incluyen, por ejemplo, donepezilo, memantina, tacrina, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);
- 30 (vii) terapias para el Parkinson que incluyen, por ejemplo, deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmal, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, y agonistas de dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);
- (viii) terapias para la migraña que incluyen, por ejemplo, almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, y zomitriptán, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);
- 35 (ix) terapias para accidente cerebrovascular que incluyen, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodilo, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);
- 40 (x) terapias para la incontinencia urinaria que incluyen, por ejemplo, darafenacina, falvoxato, oxibutinín, propiverina, robalzotan, solifenacina, y tolterodina, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);
- (xi) terapias para el dolor neuropático que incluyen, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, y pregablina, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);
- 45 (xii) terapias para el dolor nociceptivo, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, y paracetamol, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);
- 50 (xiii) terapias para el insomnio que incluyen, por ejemplo, alobarbital, alonimid, amobarbital, benzoctamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, metaqualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital,

propofol, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon, y Zolpidem, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);

5 (xiv) estabilizantes del estado de ánimo que incluyen, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico y verapamilo, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o su(s) metabolito(s);

(xv) ligandos de 5HT1B tales como, por ejemplo, compuestos descritos en los documentos WO 99/05134 y WO 02/08212;

(xvi) agonistas de mGluR2;

10 (xvii) agonistas del receptor nicotínico alfa 7 tales como, por ejemplo, compuestos descritos en los documentos WO 96/006098, WO 97/030998, WO 99/003859, WO 00/042044, WO 01/029034, WO 01/60821, WO 01/36417, WO 02/096912, WO 03/087102, WO 03/087103, WO 03/087104, WO 2004/016617, WO 2004/016616, y WO 2004/019947;

(xviii) inhibidores del receptor de quimioquina CCR1; y

15 (xix) agonistas del receptor opioide delta tales como, por ejemplo, compuestos descritos en los documentos WO 97/23466 y WO 02/094794.

Dichos productos de combinación usan el compuesto de fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha definido previamente dentro del intervalo de dosis descrito en la presente memoria, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de los intervalos de dosis aprobados y/o la dosis tal como se describe en la publicación de referencia.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una combinación (por ejemplo, para el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos cognitivos o dolor) de un compuesto de fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha definido en lo que antecede, y uno o más agentes independientemente seleccionados de carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona y litio.

25 La invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, una preparación de un primer principio activo que es un compuesto de fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha definido en lo que antecede y una preparación de un segundo principio activo que es carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona o litio, para uso simultáneo, secuencial o separado en terapia.

30 En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende una preparación de un primer principio activo que es un compuesto de fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha definido en lo que antecede, y una preparación de un segundo principio activo que es carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona o litio, e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las preparaciones a un paciente que lo necesite.

35 La presente invención se explicará ahora con más detalle por referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

40 Los métodos usados para la síntesis de los compuestos de la invención se ilustran mediante los siguientes esquemas generales y los siguientes ejemplos preparativos. Los materiales de partida y reaccionantes usados en la preparación de estos compuestos están disponibles en proveedores comerciales. Estos esquemas generales son simplemente ilustrativos de los métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de esta invención, y se pueden hacer y el experto en la técnica sugerirá diferentes modificaciones de estos esquemas haciendo referencia a esta descripción.

45 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron a 400 MHz; los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón. Los espectros se registraron usando un instrumento Bruker 400 Avance provisto de una sonda BBFO de 5 mm o sonda DUL. El control del instrumento era mediante el software Bruker TopSpin 2.1, salvo que se exponga otra cosa.

50 La pureza se evaluó usando UPLC con detección UV (matriz de fotodiodos) a lo largo de un intervalo amplio de longitudes de onda, normalmente 220-450 nm, usando un sistema de UPLC Waters Acquity equipado con columnas C18 BEH o HSS de Acquity UPLC (2,1 mm d.i. x 50 mm longitud) operadas a 50 o 60°C. Las fases móviles típicamente consistían en acetonitrilo o metanol mezclado con agua que contenía bien 0,05% de ácido fórmico o 0,025% de amoniaco. Los espectros de masas se registraron con un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Waters SQD usando ionización a presión atmosférica, salvo que se exponga otra cosa.

Los compuestos se purificaron usando cromatografía en fase normal en sílice o alúmina, o por métodos de cromatografía de fase inversa, usando cartucho Biotage o Isolute KPNH, cartucho SCX y cartuchos de extracción en fase sólida SCX-2.

La HPLC preparativa se llevó a cabo usando un sistema de Agilent Technologies 1100 Series o un sistema de LC/MS de autopurificación Waters usando típicamente columnas Waters C18 de 19 mm d.i. x 100 mm de longitud, tales como materiales XBridge o SunFire de 5 µm a temperatura ambiente. Las fases móviles típicamente consistían en acetonitrilo o metanol mezclado con agua que contenía bien 0,1% de ácido fórmico o 0,1% de amoniaco, salvo que se exponga lo contrario.

5

Temperatura ambiente en los siguientes esquemas significa la temperatura en el intervalo de 20°C a 25°C.

Se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos:

AcOH Ácido acético

BF₃OEt Trifluoruro de boro-eterato de dietilo

10 Boc terc-Butoxicarbonilo

nBuLi n-Butil-litio

CDCl₃ Cloroformo deuterado

DCM Diclorometano

DIPEA Diisopropiletilamina

15 DMF N,N-Dimetil-formamida

DMSO Sulfóxido de dimetilo

d₆-DMSO Sulfóxido de dimetilo deuterado

e.e. Porcentaje de exceso enantiomérico

Et Etilo

20 EtOAc Acetato de etilo

EtOH Etanol

Et₃N Trietilamina

IPE Éter de diisopropilo

LCMS Cromatografía de líquidos-espectro de masas

25 MS Espectro de masas

MeOAc Acetato de metilo

Me Metilo

MeCN Acetonitrilo

MeOD Metanol deuterado

30 MeOH Metanol

MW Microondas

NaOH Hidróxido sódico

NaBH(OAc)₃ Triacetoxiborohidruro sódico

NBS N-bromosuccinimida

35 RMN Resonancia magnética nuclear

Ph Fenilo

PhNO₂ Nitrobenceno

T.a. Temperatura ambiente, típicamente de 20 a 25°C

TFA Ácido trifluoroacético

THF Tetrahidrofurano

TLC Cromatografía de capa fina

5 HMBC-HMQC Espectroscopía de correlación heteronuclear de múltiples enlaces-Espectroscopía de correlación heteronuclear de múltiple cuanto

1. Compuestos intermedios

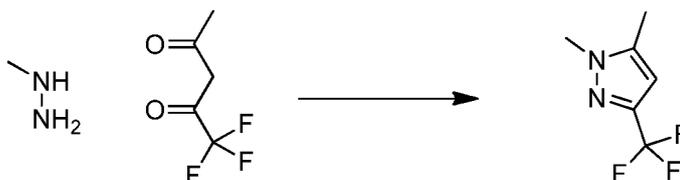
Compuesto intermedio 1: 3,5-Dietil-1-metil-1*H*-pirazol



10 Se añadió gota a gota metilhidrazina (5,0 mL, 95,3 mmol) en etanol (10 mL) a una disolución agitada de 3,5-heptanodiona (11 eg, 85,2 mmol) a 5°C y después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido acético (2 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La disolución se concentró a vacío para dar el compuesto del título (12 g, 94%).

MS ES⁺: 139

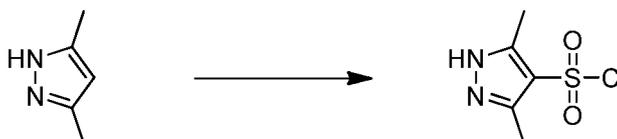
Compuesto intermedio 2: 1,5-Dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol



15 Preparado como se describe para el 3,5-dietil-1-metil-1*H*-pirazol (Compuesto intermedio 1) a partir de metilhidrazina y 1,1,1- trifluoropentano-2,4-diona.

MS ES⁺: 165

Compuesto intermedio 3: Cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo

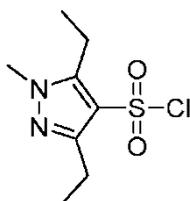


20 Se añadió gota a gota 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (3,0 g, 1,0 eq) disuelto en cloroformo (5 mL) a una disolución de ácido clorosulfónico (19,95 g, 5,5 eq.) en cloroformo (20 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0°C con agitación continua. La reacción se calentó a 60°C durante 15 h con agitación continua. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gradualmente cloruro de tionilo (4,0 g, 1,1 eq). La reacción se calentó a 60°C durante 2 horas más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una mezcla agitada de diclorometano (50 mL) y agua helada (70 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a vacío para obtener el compuesto del título, el cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (2,0 g, 42%), en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,40 (s, 6H)

30 MS ES⁺: 195

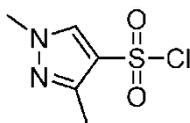
Compuesto intermedio 4: Cloruro de 3,5-dietil-1-metil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo



Preparado como se describe para el cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) a partir de 3,5-dietil-1-metil-1*H*-pirazol (Compuesto intermedio 1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21-1,40 (m, 6H), 2,85 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,80 (s, 3H).

5 Compuesto intermedio 5: Cloruro de 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo

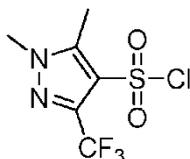


Preparado como se describe para el cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) a partir de 1,3-dimetilpirazol.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,48 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,92 (s, 1H).

10 MS ES⁺: 195

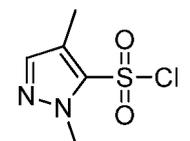
Compuesto intermedio 6: 3-(Trifluorometil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol



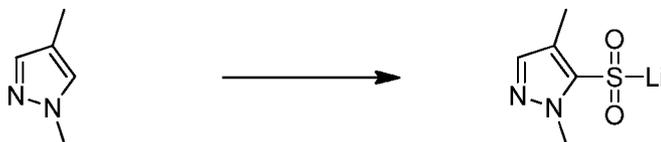
Preparado como se describe para el cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) a partir de 1,5-dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (Compuesto intermedio 2).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,63 (s, 3H), 3,91 (s, 3H)

Compuesto intermedio 7: Cloruro de 1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-sulfonilo



Etapa (i):

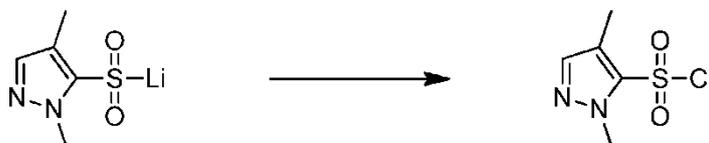


20 Una disolución de *n*-butil-litio al 23% en hexano (17,3 mL, 1,2 eq) se añadió gota a gota a una disolución de 1,4-dimetil-1*H*-pirazol (5 g, 1 eq.) en éter seco (50 mL) a -65°C en atmósfera de nitrógeno. La temperatura de la suspensión resultante se elevó a la temperatura de 0°C a lo largo de 1 hora y después se enfrió a -70°C. Se burbujeó dióxido de azufre en exceso en la mezcla durante 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de -65°C. La disolución se agitó a -65°C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente.

25 El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y se secó para dar la sal de sulfinato de litio del 1,4-dimetil-1*H*-pirazol.

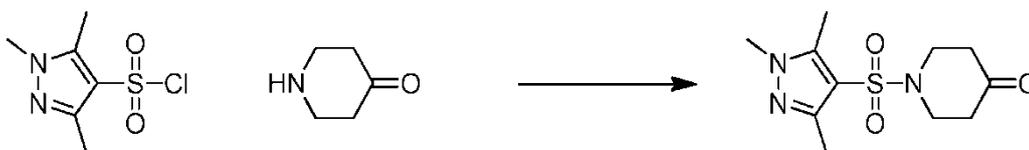
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,03 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 6,94 (s, 1 H)

Etapa (ii):



- 5 La sal de sulfinato de litio del 1,4-dimetil-1*H*-pirazol de la etapa (i) se añadió a una mezcla bifásica de diclorometano (50 mL) y agua helada (70 mL). Se añadió en porciones *N*-clorosuccinimida (6,23 g, 0,9 eq.) con agitación enérgica. La mezcla de reacción se agitó más durante 30 minutos a 5°C. Se separó la capa orgánica y la acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a vacío para obtener el compuesto del título, el cloruro de 1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-sulfonilo (5,5 g, 55%). La regioselectividad se confirmó por análisis de HMBC-HMQC.

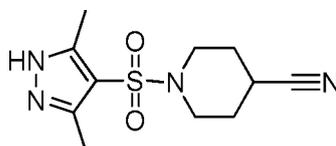
Compuesto intermedio 8: 1-(1,3,5-Trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-ona



- 10 A una disolución de hidrocloruro de 4-piperidina (3,67 g, 23,9 mmol) en diclorometano (250 mL) se añadió sulfato magnésico (5 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadieron cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo ((1,0 g, 4,79 mmol) y trietilamina (2,42 g, 23,9 mmol) sucesivamente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró, se trató con agua (25 mL) y se extrajo en diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado, la 1-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-ona (1,24 g, 95%).

MS ES⁺: 272

Compuesto intermedio 9: 1-((3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carbonitrilo

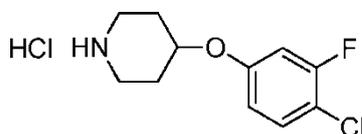


- 20 Preparado como se describe para la 1-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-ona (Compuesto intermedio 8) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y piperidina-4-carbonitrilo.

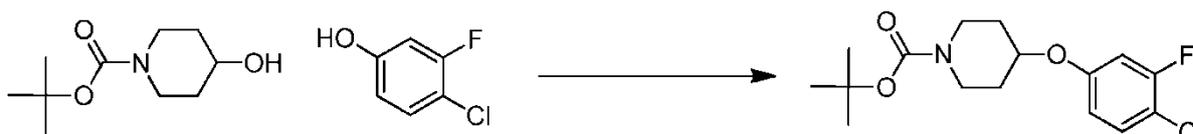
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,65-1,88 (m, 2 H) 1,89-2,05 (m, 2 H) 2,20-2,37 (m, 6 H) 2,65-2,86 (m, 2 H) 2,94 (tt, J=8,56, 4,07 Hz, 1 H) 3,06-3,23 (m, 2 H) 13,10 (s ancho, 1 H)

MS ES⁺: 269

- 25 Compuesto intermedio 10: Hidrocloruro de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina



Etapa (i):



- 30 Una disolución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,484 mmol) y 4-cloro-3-fluorofenol en THF a 0°C se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (483 µl, 2,484 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla de reacción se trató con acetato de etilo y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite. El producto bruto se purificó por cromatografía en sílice (sistema de disolvente: acetato de

etilo/petróleo al 20-100%). Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron y el producto resultante se llevó a la siguiente etapa. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,44-1,57 (m, 2 H) 1,85-1,96 (m, 2 H) 3,10-3,22 (m, 2 H) 3,60-3,70 (m, 2 H) 4,55-4,64 (m, 1 H) 6,83-6,90 (m, 1 H) 7,10-7,17 (m, 1 H) 7,42-7,49 (m, 1 H)

Etapa (ii):

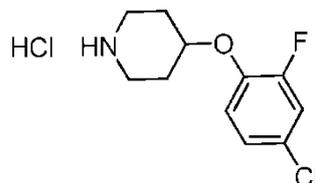


Una disolución del 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo de la etapa (i) en 1,4-dioxano (10 mL) se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título que se usó sin más purificación.

10 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,76-1,91 (m, 2 H) 2,05-2,15 (m, 2 H) 2,98-3,11 (m, 2 H) 3,15-3,27 (m, 2 H) 4,63-4,72 (m, 1 H) 6,86-6,94 (m, 1 H) 7,13-7,24 (m, 1 H) 7,44-7,53 (m, 1 H) 8,93 (s ancho, 2 H)

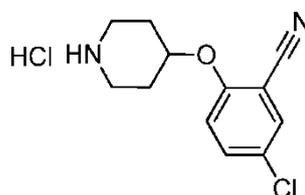
MS ES^+ : 230

Compuesto intermedio 11: Hidrocloruro de 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidina



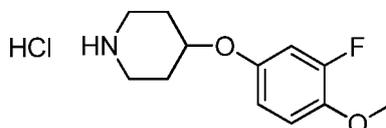
15 Preparado como se describe para el hidrocloruro de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 10) a partir de 4-cloro-2-fluorofenol.

Compuesto intermedio 12: 5-Cloro-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo



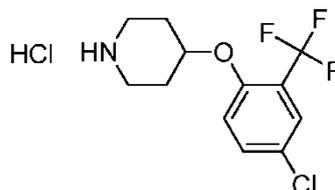
20 Preparado como se describe para el hidrocloruro de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 10) a partir de 5-cloro-2-hidroxibenzonitrilo.

Compuesto intermedio 13: Hidrocloruro de 4-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidina



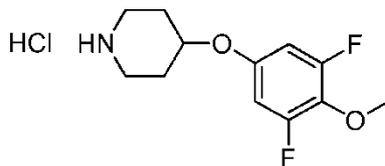
Preparado como se describe para el hidrocloruro de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 10) a partir de 3-fluoro-4-metoxifenol.

25 Compuesto intermedio 14: Hidrocloruro de 4-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidina



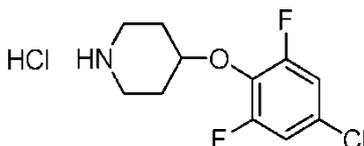
Preparado como se describe para el hidrocloruro de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 10) a partir de 4-cloro-2-(trifluorometil)fenol.

Compuesto intermedio 15: Hidrocloruro de 4-(3,5-difluoro-4-metoxifenoxi)piperidina



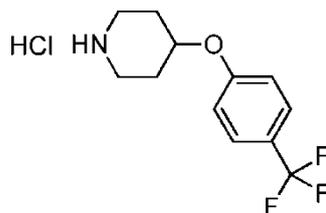
Preparado como se describe para el hidrocloruro de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 10) a partir de 3,5-difluoro-4-metoxifenol.

5 Compuesto intermedio 16: Hidrocloruro de 4-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)piperidina



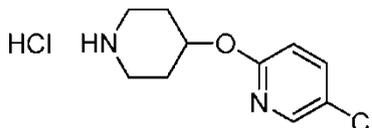
Preparado como se describe para el hidrocloruro de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 10) a partir de 4-cloro-2,6-difluorofenol.

Compuesto intermedio 17: Hidrocloruro de 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidina



10 Preparado como se describe para el hidrocloruro de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 10) a partir de 4-(trifluorometil)fenol.

Compuesto intermedio 18: Hidrocloruro de 5-cloro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina



15 Etapa (i):



20 Se añadió gota a gota cloruro de mesilo (0,542 mL, 6,96 mmol) a una disolución de 4-hidroxipiperidina-1- carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 4,97 mmol) y trietilamina (0,970 mL, 6,96 mmol) en diclorometano (25 mL) en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se lavó con agua, se secó (separador de fases) y se concentró para dar el 4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,80 g, 6,44 mmol, 130% de rendimiento), en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 1,52-1,72 (m, 2 H) 1,80-2,04 (m, 2 H) 3,11-3,20 (m, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 3,51-3,67 (m, 2 H) 4,76-4,89 (m, 1 H)

Etapa (ii):



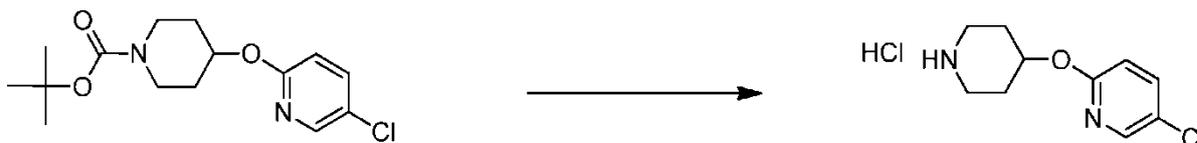
25

5 Se añadió carbonato potásico (0,352 g, 2,55 mmol) a una disolución de 4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato *tert*-butilo de la etapa (i) (0,453 g, 1,621 mmol) y 5-cloropiridin-2-ol (0,15 g, 1,158 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) en un tubo sellado. La reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (separador de fases) y se concentraron. El producto bruto se liofilizó para separar la DMF que quedaba. El producto bruto se purificó por un cartucho de 10 g de KP-silica Biotage SNAP eluido con acetato de etilo/petróleo al 0-50% para dar el 4-(5-cloropiridin-2-iloxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,116 g, 0,371 mmol, 32,0% de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, Diclorometano-*d*₂) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 1,64-1,81 (m, 2 H) 1,90-2,03 (m, 2 H) 3,19-3,35 (m, 2 H) 3,70-3,85 (m, 2 H) 5,13-5,25 (m, 1 H) 6,73 (s, 1 H) 7,52-7,62 (m, 1 H) 8,05-8,14 (m, 1 H)

10 MS ES⁺: 257

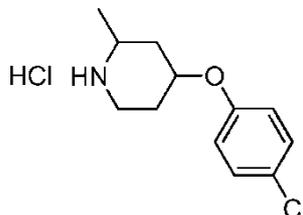
Etapa (iii):



15 Una disolución del 4-(5-cloropiridin-2-iloxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo de la etapa (ii) en 1,4-dioxano (10 mL) se trató con HCl 4 M en dioxano (2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título que se usó sin más purificación.

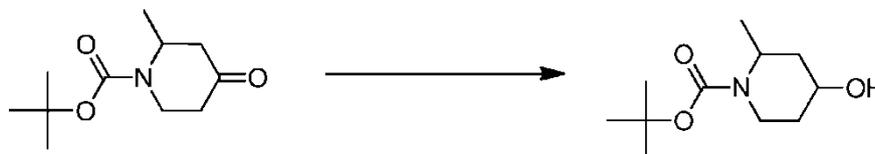
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,80-1,95 (m, 2 H) 2,07-2,23 (m, 2 H) 3,00-3,15 (m, 2 H) 3,17-3,27 (m, 2 H) 5,10-5,26 (m, 1 H) 6,85-6,96 (m, 1 H) 7,78-7,90 (m, 1 H) 8,15-8,27 (m, 1 H) 8,77 (s ancho, 2 H)

Compuesto intermedio 19: Hidrocloruro de 4-(4-clorofenoxi)-2-metilpiperidina



20

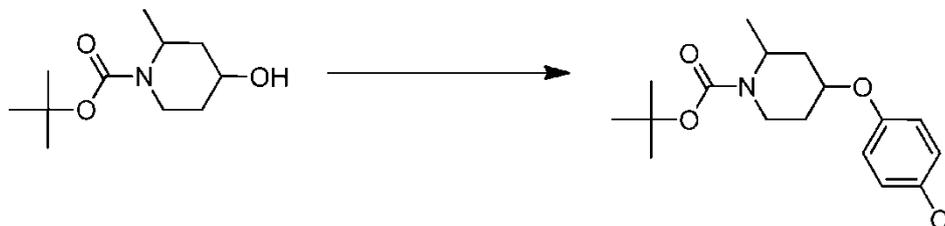
(i) 4-Hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



25 A una disolución de 1-Boc-2-metil-4-piperidinona (1,0 g, 4,68 mmol) en metanol (10 mL) a 0°C se añadió borohidruro sódico (265 mg, 7,03 mmol) en porciones. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 1 hora. Después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas adicionales. La reacción se consideró completa por su análisis por LC-MS y se inactivó usando disolución acuosa saturada de cloruro amónico y el metanol se separó a presión reducida. La capa acuosa que quedaba se extrajo usando diclorometano (25 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado, el 4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 100%).

30 MS ES⁺: 216,4

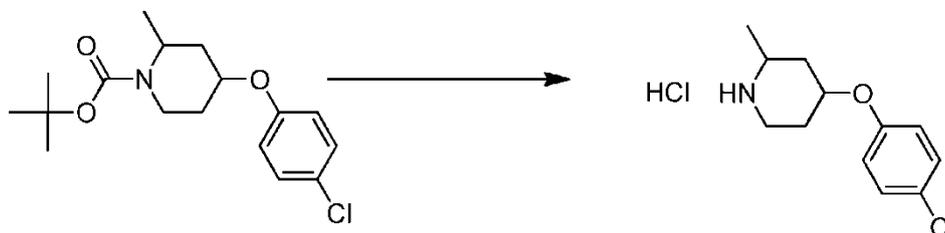
(ii) 4-(4-Clorofenoxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Preparado como se describe para el 4-(4-clorofenoxi)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 20, etapa (ii) a partir de 4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 19, etapa (i)).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,15 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,41-1,49 (m, 1H), 1,59-1,68 (m, 1H), 1,88-1,94 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,82-2,94 (m, 1H), 3,98-4,08 (m, 1H), 4,34-4,48 (m, 1H), 4,46-4,54 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 2H). MS: ES⁺ 326

(iii) Hidrocloruro de 4-(4-clorofenoxi)-2-metilpiperidina

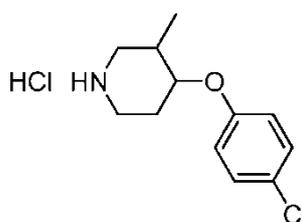


Una disolución del 4-(4-clorofenoxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo de la etapa (ii) en 1,4-dioxano (10 mL) se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título que se usó sin más purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (d, 3H), 1,80-2,28 (m, 4H), 3,12-3,78 (m, 3H), 4,59-4,62 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H), 9,42 (s ancho, 1H), 9,71 (s ancho, 1H).

MS: ES⁺ 226

Compuesto intermedio 20: Hidrocloruro de 4-(4-Clorofenoxi)-3-metilpiperidina



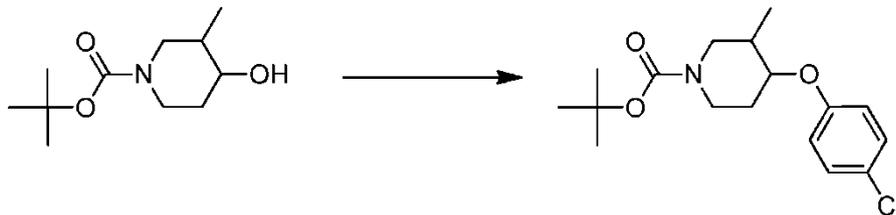
(i) 4-Hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió borohidruro sódico (0,265 g, 7,03 mmol) en varias porciones a una disolución de (R,S)-3-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 4,68 mmol) en metanol (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se concentró a presión reducida con el fin de separar el metanol. Este se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (rendimiento cuantitativo).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,87-0,94 (m, 3H), 1,33-1,88 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 2,23-4,08 (m, 5H).

MS: ES+ 216

(ii) 4-(4-Clorofenoxi)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

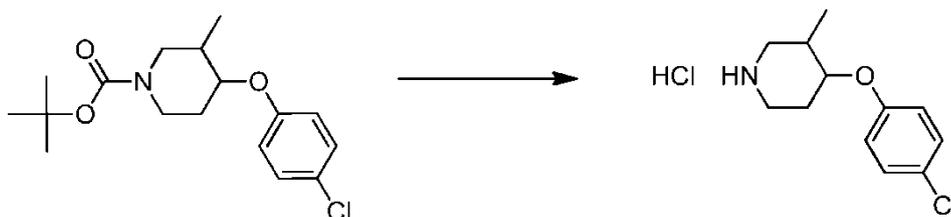
5 Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,46 mL, 2,90 mmol) a una disolución de 4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo de la etapa (i) (0,50 g, 2,32 mmol), 4-clorofenol (0,25 g, 2,32 mmol) y trifenilfosfina (0,76 g, 2,90 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de LCMS mostró que no había reacción, por lo que se calentó a 50°C durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico y se lavó con agua, disolución de hidróxido sódico 0,4 M, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por

10 cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice usando éter de petróleo:acetato de etilo (97:3) como sistema de disolventes con el fin de dar el producto deseado como un aceite incoloro (138 mg, 18% de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,95 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,36-1,50 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,90-2,0 (m, 1H), 2,59-2,81 (m, 1H), 2,89-3,06 (m, 1H), 3,70-3,99 (m, 3H), 6,74-6,79 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 2H).

MS: ES+ 326

15 (iii) Hidrocloruro de 4-(4-clorofenoxi)-3-metilpiperidina



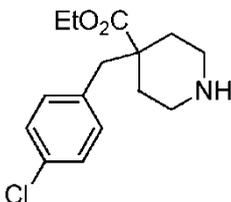
Una disolución de ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano) (0,53 mL, 2,11 mmol) se añadió a una disolución de 4-(4-clorofenoxi)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo de la etapa (ii) (138 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una porción adicional de ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano) (5 mL, 20,02 mmol) a la mezcla y se agitó durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente con diclorometano dos veces con el fin de dar el producto deseado en forma de un sólido de color crema (rendimiento cuantitativo).

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19 (d, 3H), 1,90-2,37(m, 3H), 2,71-2,71 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,93-4,02 (m, 1H), 6,73-6,77 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 2H), 9,50 (s ancho, 1H), 9,69 (s ancho, 1H).

25 MS: ES⁺: 226

Compuesto intermedio 21: Hidrocloruro del 4-(4-clorobencil)piperidina-4-carboxilato de etilo

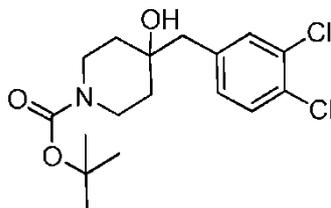


El 4-(4-clorobencil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 4-etilo (1 g, 2,62 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (4 mL, 16,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evaporó a sequedad para dar un sólido blanco (0,708 g) que se usó sin purificación.

30

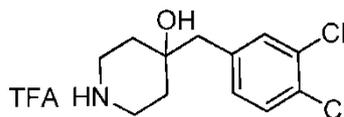
MS ES⁺: 282

Compuesto intermedio 22: 4-(3,4-diclorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



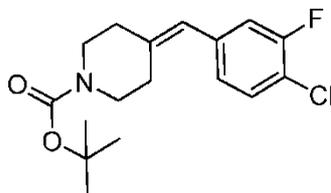
Se añadieron virutas de magnesio (0,98 g, 0,04 mol) a éter dietílico anhidro (25 mL) seguido de la adición de una cantidad catalítica de yodo (0,05 g). La reacción se agitó a temperatura de reflujo en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3,4-diclorobencilo (4,0 g, 0,02 mol) en éter dietílico (10 mL) a la masa de reacción a la temperatura de reflujo y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 h. En un matraz separado, se disolvió N-Boc-4-piperidona (2,46 g, 0,012 mol) en éter dietílico anhidro (50 mL) y se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió el reactivo de Grignard preparado a la disolución a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluida con acetato de etilo/n-hexano al 0-15% para dar el 4-(3,4-diclorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,0 g, 41% de rendimiento).

Compuesto intermedio 23: 2,2,2-Trifluoroacetato de 4-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-ol



Se añadió ácido trifluoroacético (15 mL) a una disolución de 4-(3,4-diclorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 22, 3,0 g, 8,3 mmol) en DCM (30 mL) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se concentró y se destiló azeotrópicamente con DCM para dar el 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-ol (2,0 g, 65% de rendimiento).

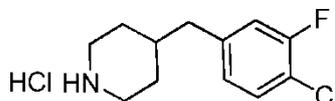
Compuesto intermedio 24: 4-(4-Cloro-3-fluorobenciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una suspensión de trifenilfosfina (2,347 g, 8,95 mmol) y 4-(bromometil)-1-cloro-2-fluorobenceno (2 g, 8,95 mmol) en éter (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se concentró para dar el bromuro de (4-cloro-3-fluorobencil)trifenilfosfonio (cuantitativo) en forma de un sólido blanco que se usó en forma bruta. Se añadió lentamente butil-litio (1,6 M en hexanos) (6,03 mL, 9,65 mmol) a una suspensión del bromuro de (4-cloro-3-fluorobencil)trifenilfosfonio (4,26 g, 8,77 mmol) en THF (40 mL) en atmósfera inerte a 0°C. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,922 g, 9,65 mmol) como una disolución en THF (5 mL) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió éter de petróleo, el precipitado (O=PPh₃) se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en sílice eluida con DCM/éter de petróleo al 0-100% para dar el 4-(4-cloro-3-fluorobenciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,03 g, 6,23 mmol, 71% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro que solidificó al reposar.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 (s, 9H) 2,28-2,30 (m, 2H) 2,39-2,40 (m, 2H) 3,27-3,34 (m, 2H) 3,36-3,47 (m, 2H) 6,35 (s, 1H) 7,06-7,13 (m, 1H) 7,25-7,28 (m, 1H) 7,51-7,55 (m, 1H)

Compuesto intermedio 25: Hidrocloruro de 4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidina

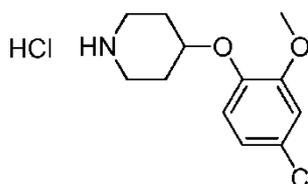


De un matraz cargado con 4-(4-cloro-3-fluorobenciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,03 g, 6,23 mmol, Compuesto intermedio 24) y óxido de platino(IV) (0,141 g, 0,623 mmol) se extrajo el aire y se lavó por barrido con

argón tres veces. Se extrajo de nuevo el aire del matraz y se añadieron etanol (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) y después la suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró para dar el 4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,01 g, 6,13 mmol, 98% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo que se usó sin más purificación. Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (3,05 mL, 12,20 mmol) a una disolución de 4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 6,10 mmol) en metanol (20 mL) y se agitó durante la noche. La disolución se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el hidrocloreto de 4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidina (1,56 g, 5,91 mmol, 97% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28-1,44 (m, 2 H) 1,60-1,73 (m, 2 H) 1,74-1,88 (m, 1 H) 2,54-2,60 (m, 2 H) 2,69-2,86 (m, 2 H) 3,15-3,25 (m, 2 H) 7,05-7,12 (m, 1 H) 7,24-7,32 (m, 1 H) 7,46-7,54 (m, 1 H) 8,80 (s ancho, 1 H) 9,06 (s ancho, 1 H)

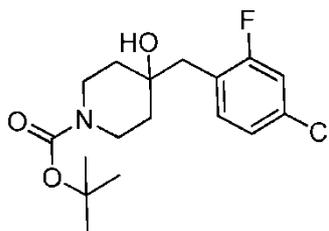
Compuesto intermedio 26: Hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)piperidina



Preparado como se describe para el hidrocloreto de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 10) a partir de 4-cloro-2-metoxifenol.

MS: ES+ 242

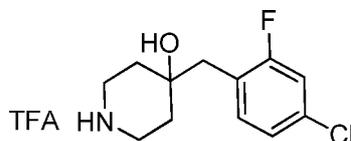
Compuesto intermedio 27: 4-(4-Cloro-2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Preparado como se describe para el 4-(3,4-diclorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 22) a partir de bromuro de 4-cloro-2-fluoro-bencilo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30-1,42 (m, 13H) 2,69 (s, 2H) 2,99 (s ancho, 2H) 3,59-3,67 (m, 2H) 4,52 (s, 1H) 7,20-7,23 (m, 1H) 7,31-7,36 (m, 2H)

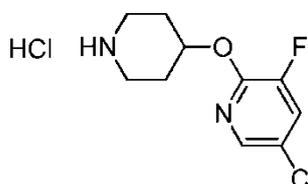
Compuesto intermedio 28: 2,2,2-Trifluoroacetato de 4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-ol



Preparado como se describe para el 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-ol (Compuesto intermedio 23) usando 4-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 27).

MS: ES+ 244

Compuesto intermedio 29: Hidrocloreto de 5-cloro-3-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina

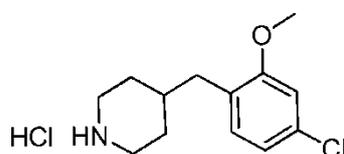


30

Una disolución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 2,4 mmol) en DMF (5 mL) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (0,065 g, 2,7 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió 5-cloro-2,3-difluoropiridina (0,4 g, 2,7 mmol) a 0°C y después se calentó a 60°C durante 4 horas. La reacción se vertió en agua fría y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluida con acetato de etilo en hexano al 0-20% para dar el 4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-iloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 60% de rendimiento). Se añadió HCl al 12% en dioxano (5 mL) al 4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-iloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,5 mmol) en dioxano (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró. El compuesto bruto se purificó por trituración con éter dietílico (10 x 2 mL) para dar el hidrocloreto de 5-cloro-3-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina (0,3 g, 34% de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,88-1,97 (m, 2H) 2,13-2,19 (m, 2H) 3,09-3,14 (m, 2H) 3,21-3,24 (m, 2H) 5,27-5,31 (m, 1H) 8,06-8,09 (m, 2H) 8,91-8,92 (m, 2H)

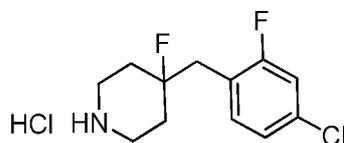
Compuesto intermedio 30: Hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-metoxibencil)piperidina



Preparado como se describe para el hidrocloreto de 4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidina (Compuesto intermedio 25) usando 4-cloro-1-(clorometil)-2-metoxibenceno.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27-1,41 (m, 2 H) 1,60-1,70 (m, 2 H) 1,70-1,84 (m, 1 H) 2,48 (s ancho, 1 H) 2,72-2,83 (m, 2 H) 3,16-3,24 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 6,92-6,97 (m, 1 H) 7,03-7,06 (m, 1 H) 7,11-7,16 (m, 1 H) 8,51 (s ancho, 1 H) 8,79 (s ancho, 1 H)

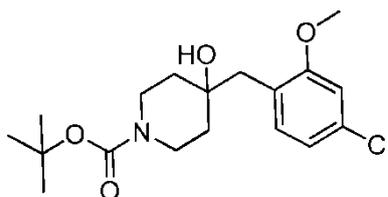
Compuesto intermedio 31: Hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-fluoropiperidina



Una disolución de 4-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 27, 5 g, 0,014 mol) en DCM seco (50 mL) se añadió gota a gota a -70°C a una disolución agitada de trifluoruro de dietilaminoazufre (2,81 g, 0,017 mol) en diclorometano seco (50 mL) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a -50°C durante 45 min la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluida con acetato de etilo/n-hexano al 0-5% para dar el 4-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, 34% de rendimiento). Se añadió gota a gota HCl-dioxano (30 mL) al 4-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, 0,005 mol) en dioxano (10 mL) a 0°C. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró. El compuesto bruto se purificó por trituración en éter dietílico (20 mL x 3) para dar el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-fluoropiperidina (1,2 g, 87% de rendimiento).

MS: ES+ 246

Compuesto intermedio 32: 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

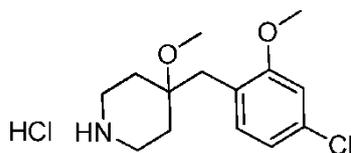


Se disolvió (4-cloro-2-metoxifenil)metanol (10 g, 0,058 mol) en DCM (100 mL) y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (20,75 g, 0,174 mol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. La reacción se vertió en agua helada (100 mL) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluida con acetato de etilo/n-hexano al 0-10% para dar el cloruro de 4-cloro-2-metoxi-bencilo (9,1 g, 82,42% de

rendimiento). Se añadieron virutas de magnesio (1,26 g, 0,052 mol) a éter dietílico anhidro (20 mL) seguido de la adición de yodo catalítico (0,005 g). La reacción se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4-cloro-2-metoxi-bencilo (5,0 g, 0,026 mol) en éter dietílico (15 mL) a la reacción a temperatura de reflujo y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas. En otro matraz, se disolvió el 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,14 g, 0,015 mol) en éter dietílico anhidro (50 mL) y se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió el reactivo de Grignard preparado a la disolución a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluida con acetato de etilo/n-hexano al 0-15% para dar el 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,4 g, 37% de rendimiento).

MS: ES+ 256 (M-100 (grupo boc))

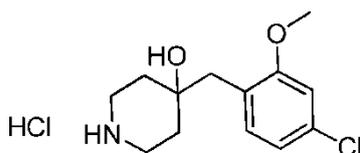
Compuesto intermedio 33: Hidrocloruro de 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-metoxipiperidina



Se suspendió hidruro sódico (60% en parafina; 0,56 g, 0,014 mol) en THF (50 mL) y se añadió 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 32, 2,5 g, 0,007 mol,) en THF (20 mL) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron hexametilfosforamida (6,3 g, 0,035 mol) y yoduro de metilo (10 g, 0,07 mol) y la reacción se agitó a 50°C durante la noche. La reacción se vertió en disolución acuosa saturada de bisulfato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluida con acetato de etilo/n-hexano al 0-15% para dar el 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, 66% de rendimiento). Se añadió gota a gota HCl-dioxano (30 mL) al 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, 0,0046 mol) en dioxano (10 mL) a 0°C y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó por trituración en éter dietílico (20 mL x 3) para dar el hidrocloruro de 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-metoxipiperidina (1,3 g, 93% de rendimiento).

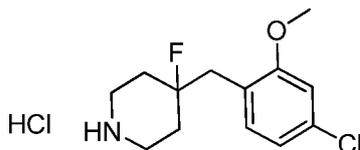
MS: ES+ 270

Compuesto intermedio 34: Hidrocloruro de 4-(4-cloro-2-metoxibencil)piperidin-4-ol



Se añadió gota a gota HCl-dioxano (30 mL) al 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 32, 3,0 g, 0,008 mol) en dioxano (10 mL) a 0°C y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró. El compuesto bruto se purificó por trituración en éter dietílico (20 mL x 3) para dar el hidrocloruro de 4-(4-cloro-2-metoxibencil)piperidin-4-ol (2,1 g, 86% de rendimiento). MS: ES+ 256

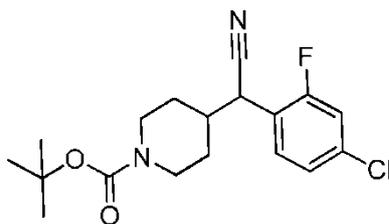
Compuesto intermedio 35: Hidrocloruro de 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-fluoropiperidina



Preparado como se describe para el hidrocloruro de 4-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-fluoropiperidina (Compuesto intermedio 31) usando 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 32).

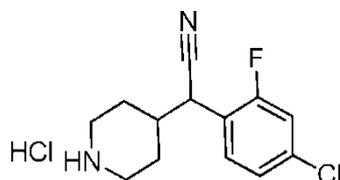
MS: ES+ 258

Compuesto intermedio 36: 4-((4-Cloro-2-fluorofenil)(ciano)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



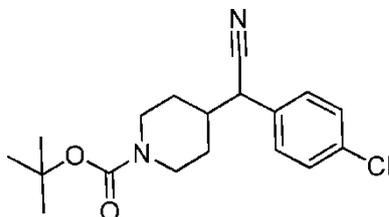
5 Una disolución de 2-(4-cloro-2-fluorofenil)acetonitrilo (0,353 g, 2,082 mmol) en DMF (5 mL) se enfrió a 0-5°C, se añadió a esta hidruro sódico (0,050 g, 2,082 mmol) y 4-bromopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,893 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se inactivó con hielo/agua y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en sílice, eluida con acetato de etilo/éter de petróleo al 0-50% para dar el 4-((4-cloro-2-fluorofenil)(ciano)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 75%).

Compuesto intermedio 37: Hidrocloruro de 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)acetonitrilo



10 Se disolvió el 4-((4-cloro-2-fluorofenil)(ciano)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 36, 0,5 g, 1,417 mmol) en dioxano (1 mL) y se añadió HCl al 12% en dioxano (5,02 mL, 19,84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico para dar el hidrocloruro de 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)acetonitrilo (0,3 g, 85%).

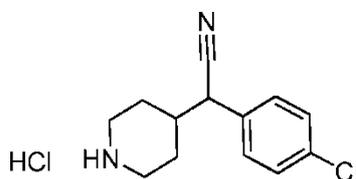
15 Compuesto intermedio 38: 4-((4-clorofenil)(ciano)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado como se describe para el 4-((4-cloro-2-fluorofenil)(ciano)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 36) a partir de 2-(4-clorofenil)acetonitrilo.

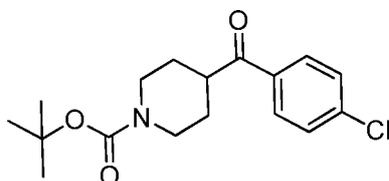
MS: ES- 333

20 Compuesto intermedio 39: Hidrocloruro de 2-(4-clorofenil)-2-(piperidin-4-il)acetonitrilo



Preparado como se describe para el hidrocloruro de 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)acetonitrilo (Compuesto intermedio 37) usando 4-((4-clorofenil)(ciano)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 38).

Compuesto intermedio 40: 4-(4-clorobenzoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

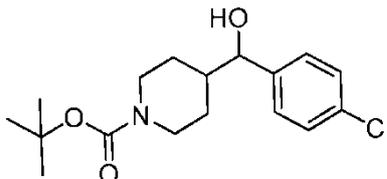


25

Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,923 g, 4,23 mmol) a una disolución de hidrocloreto de (4-clorofenil)piperidin-4-il)metanona (1 g, 3,84 mmol) y trietilamina (1,179 mL, 8,46 mmol) en metanol (20 mL) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se concentró a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró para dar el 4-(4-clorobenzoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,22 g, 3,77 mmol, 98% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33-1,46 (m, 11 H) 1,72-1,81 (m, 2 H) 2,83-3,00 (m, 2 H) 3,62 (s, 1 H) 3,92-4,02 (m, 2 H) 7,58-7,65 (m, 2 H) 7,98-8,04 (m, 2 H)

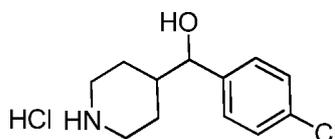
Compuesto intermedio 41: 4-((4-Clorofenil)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió borohidruro sódico (0,140 g, 3,71 mmol) a una suspensión de 4-(4-clorobenzoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 40, 1 g, 3,09 mmol) en metanol (15 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se inactivó con agua y se evaporó el metanol. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases) y se concentraron para dar el 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,01 g, 3,10 mmol, 100% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00-1,12 (m, 2 H) 1,20 (s, 1 H) 1,37 (s, 9 H) 1,51-1,64 (m, 1 H) 1,66-1,74 (m, 1 H) 2,53-2,69 (m, 2 H) 3,83-4,00 (m, 2 H) 4,27-4,33 (m, 1 H) 5,29-5,33 (m, 1 H) 7,28-7,33 (m, 2 H) 7,34-7,39 (m, 2 H)

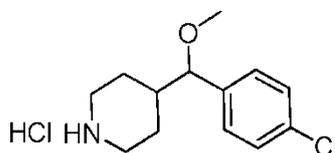
Compuesto intermedio 42: Hidrocloreto de (4-clorofenil)(piperidin-4-il)metanol



Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,614 mL, 2,455 mmol) a una disolución de 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 41, 0,4 g, 1,228 mmol) en metanol (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el hidrocloreto de (4-clorofenil)(piperidin-4-il)metanol (0,305 g, 1,163 mmol, 95% de rendimiento) en forma de un sólido de color crema.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33-1,47 (m, 3 H) 1,67-1,84 (m, 2 H) 2,74 (s ancho, 2 H) 3,15-3,27 (m, 2 H) 4,33-4,38 (m, 1 H) 5,49-5,53 (m, 1 H) 7,30-7,35 (m, 2 H) 7,37-7,43 (m, 2 H) 8,48 (s ancho, 1 H) 8,93 (s ancho, 1 H)

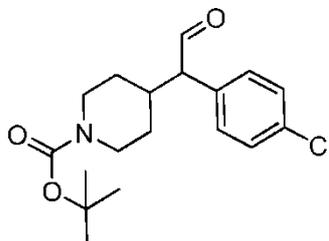
Compuesto intermedio 43: Hidrocloreto de 4-((4-clorofenil)(metoxi)metil)piperidina



Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,221 g, 5,52 mmol) a una disolución de 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 41, 0,6 g, 1,841 mmol) en THF (15 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La suspensión se enfrió y se añadió yoduro de metilo (0,345 mL, 5,52 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluida con acetato de etilo/éter de petróleo al 0-20% para dar el 4-((4-clorofenil)(metoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,545 g, 1,604 mmol, 87% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (0,802 mL, 3,21 mmol) a una disolución de 4-((4-clorofenil)(metoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,545 g, 1,604 mmol) en metanol (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el hidrocloreto de 4-((4-clorofenil)(metoxi)metil)piperidina (0,480 g, 1,738 mmol, 108 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

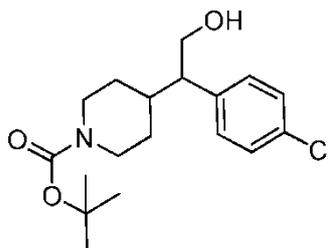
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25-1,49 (m, 3 H) 1,77-1,96 (m, 2 H) 2,66-2,83 (m, 2 H) 3,12 (s, 3 H) 3,14-3,29 (m, 2 H) 3,98-4,03 (m, 1 H) 7,27-7,32 (m, 2 H) 7,43-7,49 (m, 2 H) 8,33-8,60 (m, 2 H)

Compuesto intermedio 44: 4-(1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



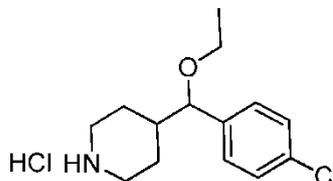
- 5 Se disolvió el 4-((4-clorofenil)(ciano)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 38, 4 g, 11,95 mmol) en tolueno (15 mL) y se enfrió a -28°C, a este se añadió hidruro de diisobutilaluminio (3,40 g, 23,89 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con disolución de cloruro amónico y después se acidificó con HCl 6 N a pH 2. La capa orgánica se extrajo y se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluida con acetato de etilo/éter de petróleo al 0-50% para dar el 4-(1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 50% de rendimiento).

Compuesto intermedio 45: 4-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxiethyl)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 Se disolvió el 4-(1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 44, 0,7 g, 2,072 mmol) en MeOH (20 mL) y se enfrió a 0-5°C, a este se añadió borohidruro sódico (0,157 g, 4,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió DCM, seguido de agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluida con acetato de etilo/éter de petróleo al 0-50% para dar el 4-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxiethyl)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,7 g, 35%).

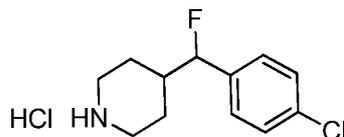
Compuesto intermedio 46: Hidrocloruro de 4-((4-clorofenil)(etoxi)metil)piperidina



- 25 Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,074 g, 1,841 mmol) a una disolución de 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 41, 0,5 g, 1,535 mmol) en THF (15 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió yodoetano (0,370 mL, 4,60 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una porción adicional de yodoetano (0,370 mL, 4,60 mmol) y se agitó a lo largo del fin de semana. La reacción se inactivó con metanol y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluida con acetato de etilo/éter de petróleo al 0-20% para dar el 4-((4-clorofenil)(etoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,445 g, 1,257 mmol, 82% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (0,629 mL, 2,51 mmol) a una disolución de 4-((4-clorofenil)(etoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,445 g, 1,257 mmol) en metanol (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el hidrocloruro de 4-((4-clorofenil)(etoxi)metil)piperidina (0,394 g, 1,358 mmol, 108% de rendimiento) en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04-1,13 (m, 3 H) 1,30-1,47 (m, 3 H) 1,73-1,97 (m, 2 H) 2,30 (s, 1 H) 2,65-2,83 (m, 2 H) 3,12-3,28 (m, 3 H) 4,04-4,14 (m, 1 H) 7,26-7,35 (m, 2 H) 7,40-7,49 (m, 2 H) 8,74 (s ancho, 2 H)

Compuesto intermedio 47: Hidrocloruro de 4-((4-clorofenil)fluorometil)piperidina

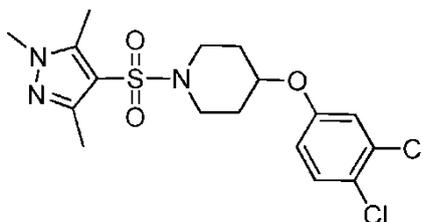


Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,405 mL, 3,07 mmol) a una disolución de 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 41, 0,5 g, 1,535 mmol) en DCM (15 mL) en atmósfera de nitrógeno a -78°C. La reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fase) y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluida con acetato de etilo/éter de petróleo al 0-20% para dar el 4-((4-clorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,425 g, 1,296 mmol, 84% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41-1,59 (m, 3 H) 1,77-1,90 (m, 1 H) 2,04-2,20 (m, 1 H) 2,71-2,89 (m, 2 H) 3,18-3,30 (m, 2 H) 5,33-5,52 (m, 1 H) 7,34-7,43 (m, 2 H) 7,45-7,56 (m, 2 H) 8,68 (s ancho, 1 H) 9,03 (s ancho, 1 H)

2. Ejemplos

Ejemplo 1. 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina

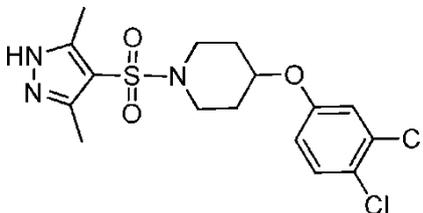


El hidrocloruro de 4-(3,4-diclorofenoxi)piperidina (143 mg, 0,508 mmol) (preparado como se describe para el hidrocloruro de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 10) usando 3,4-diclorofenol) y trietilamina (142 μL, 1,16 mmol) en diclorometano (10 mL) se trató con cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (106 mg, 0,508 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción bruta se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se filtró a través de un cartucho de separación de fases y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con petróleo/acetato de etilo para dar el compuesto del título. (160 mg, 76%)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,62-1,75 (m, 2 H) 2,00-2,15 (m, 2H) 2,30 (s, 3H) 2,45 (s, 3H) 2,78-2,86 (m, 2H) 3,34-3,42 (m, 2H) 3,75 (s, 3H) 4,45-4,54 (m, 1H) 6,95-6,98 (m, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,24 (m, 1H)

MS ES⁺: 419.

Ejemplo 2. 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina

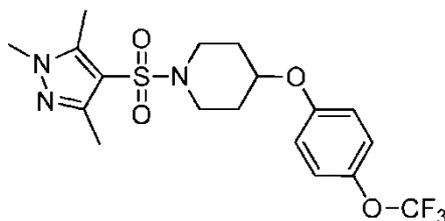


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) e hidrocloruro de 4-(3,4-diclorofenoxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60-1,75 (m, 2 H) 1,98-2,05 (m, 2H) 2,30 (s, 3H) 2,40 (s, 3H) 2,75-2,89 (m, 2H) 3,30-3,40 (m, 2H) 4,48-4,54 (m, 1H) 6,98 (m, 1H) 7,28 (m 1H) 7,48 (m, 1H) 13,0 (s, 1H)

MS ES⁺: 404.

Ejemplo 3. 4-[4-(Trifluorometoxi)fenoxi]-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina

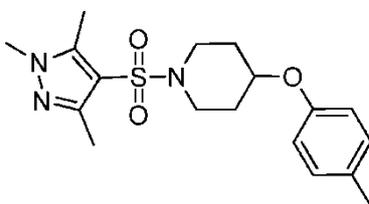


5 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonyl y el hidrocloreto de 4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidina (preparada como se describe para el hidrocloreto de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 10) usando 4-(trifluorometoxi)fenol).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,65-1,75 (m, 2 H) 2,00-2,12 (m, 2H) 2,30 (s, 3H) 2,44 (s, 3H) 2,80-2,92 (m, 2H) 3,24-3,33 (m, 2H) 3,76 (s, 3H) 4,45-4,52 (m, 1H) 6,98 (m, 1H) 7,05 (d, J= 7,7Hz 2H) 7,28 (d, J= 7,7Hz 1H)

MS ES⁺: 434.

Ejemplo 4. 4-(4-Metilfenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina

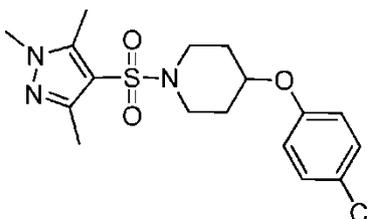


10 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonyl y el hidrocloreto de 4-(p-toliloxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,57-1,72 (m, 2 H) 1,91-2,04 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,77-2,88 (m, 2 H) 3,18-3,30 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,31-4,42 (m, 1 H) 6,77-6,86 (m, 2 H) 6,99-7,11 (m, 2 H)

15 MS ES⁺: 364.

Ejemplo 5. 4-(4-Clorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina

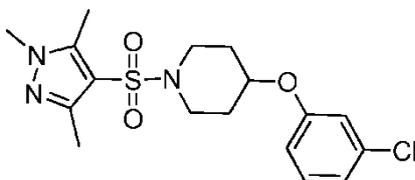


20 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonyl y el hidrocloreto de 4-(4-clorofenoxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60-1,73 (m, 2 H) 1,94-2,05 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,77-2,86 (m, 2 H) 3,23-3,31 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,39-4,47 (m, 1 H) 6,92-6,99 (m, 2 H) 7,26-7,32 (m, 2 H)

MS ES⁺: 384.

Ejemplo 6. 4-(3-Clorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina

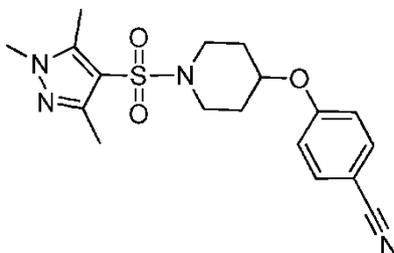


25 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonyl y el hidrocloreto de 4-(3-clorofenoxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60-1,72 (m, 2 H) 2,02-2,18 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 2,42 (s, 3H) 2,80-2,92 (m, 2H) 3,06-3,15 (m, 2H) 3,72 (s, 3H) 4,40-4,54 (m, 1H) 6,92 (d, 1H) 7,02 (d, 1H) 7,10 (s, 1H) 7,28 (m, 1H)

MS ES⁺: 384.

Ejemplo 7. 4-({1-[(1,3,5-Trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il}oxi)benzonitrilo



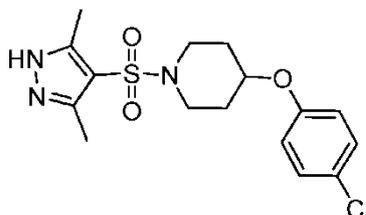
5

Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68-1,78 (m, 2 H) 2,04-2,12 (m, 2H) 2,30 (s, 3H) 2,45 (s, 3H) 2,80-2,89 (m, 2H) 3,30-3,42 (m, 2H) 3,75 (s 3H) 4,58-4,60 (m, 1H) 7,12 (d, J=7,8Hz 2H) 7,75 (d, J=7,8Hz 2H)

10 MS ES⁺: 375.

Ejemplo 8. 4-(4-Clorofenoxi)-1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina



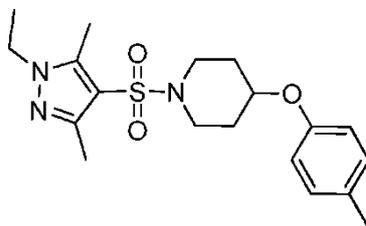
15

Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(4-clorofenoxi)piperidina (preparado como se describe para el hidrocloreto de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 10) usando 4-clorofenol).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60-1,73 (m, 2 H) 1,98-2,06 (m, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,54 (s, 3H) 2,80-2,88 (m, 2H) 3,28-3,35 (m, 2H) 4,42-4,50 (m, 1H) 6,98 (d, J=7,8Hz 2H) 7,30 (d, J=7,8Hz 2H)

MS ES⁺: 370.

20 Ejemplo 9. 1-[(1-Etil-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-metilfenoxi)piperidina

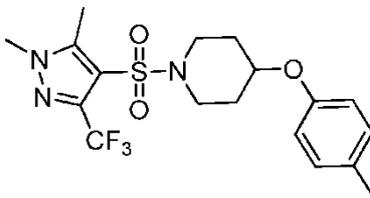


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1-etil-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(*p*-toliloxi)piperidina.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 (t 3H) 1,60-1,71 (m, 2H) 1,95-2,05 (m, 2H) 2,21 (s, 3H) 2,30 (s, 3H) 2,45 (s, 3H) 2,80-2,88 (m, 2H) 3,25-3,30 (m, 2H) 4,05-4,10 (q, 1H) 4,36-4,40 (m, 2H) 6,80 (d, J=7,8Hz 2H) 7,07 (d, J=7,8Hz 2H)

MS ES⁺: 378.

Ejemplo 10. 1-[[1,5-Dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]sulfonil]-4-(4-metilfenoxi)piperidina

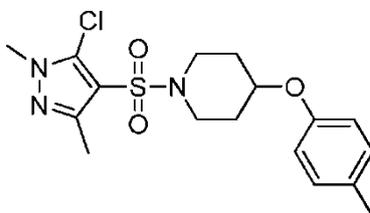


5 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de 3-(trifluorometil)-1,5-dimetil-1H-pirazol (Compuesto intermedio 6) y el hidrocloreto de 4-(p-toliloxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60-1,71 (m, 2 H) 1,95-2,05 (m, 2H) 2,25 (s, 3H) 2,52 (s, 3H) 2,95-3,04 (m, 2H) 3,33-3,40 (m, 2H) 3,90 (s, 3H) 4,38-4,45 (m, 1H) 6,83 (d, J=7,8Hz 2H) 7,07 (d, J=7,8Hz 2H)

MS ES⁺: 418.

Ejemplo 11. 1-[[5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]sulfonil]-4-(4-metilfenoxi)piperidina

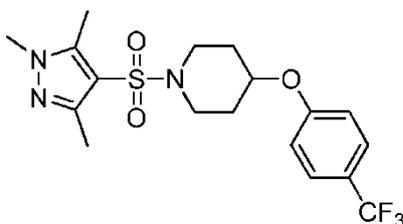


10 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(p-toliloxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,62-1,74 (m, 2 H) 2,00-2,08 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 2,42 (s, 3H) 2,80-2,88 (m, 2H) 3,28-3,35 (m, 2H) 3,74 (s, 3H) 4,40-4,48 (m, 1H) 6,95 (d, J=7,8Hz 2H) 7,30 (d, J=7,8Hz 2H)

15 MS ES⁺: 384.

Ejemplo 12. 4-[4-(Trifluorometil)fenoxi]-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina

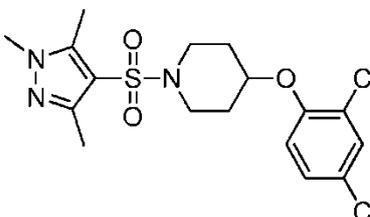


20 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-trifluorometil)fenoxipiperidina (Compuesto intermedio 17).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,66-1,76 (m, 2 H) 2,05-2,12 (m, 2H) 2,30 (s, 3H) 2,45 (s, 3H) 2,81-2,90 (m, 2H) 3,25-3,35 (m, 2H) 3,72(s, 3H) 4,58-4,62 (m, 1H) 7,15 (d, J=7,8Hz 2H) 7,64 (d, J=7,8Hz 2H)

MS ES⁺: 418.

Ejemplo 13. 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina



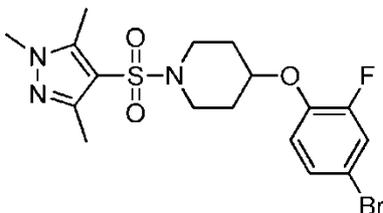
25

Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(2,4-diclorofenoxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,72-1,81 (m, 2 H) 1,96-2,01 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 2,42 (s, 3H) 2,95-3,01 (m, 2H) 3,09-3,18 (m, 2H) 3,72 (s, 3H) 4,60-4,68 (m, 1H) 7,26 (d, 1H) 7,34 (m, 1H) 7,55 (s, 1H)

5 MS ES⁺: 418.

Ejemplo 14. 4-(4-Bromo-2-fluorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina

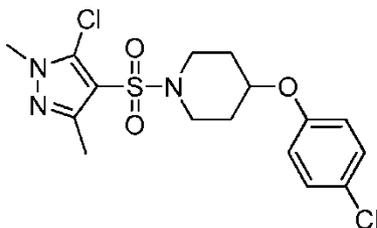


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-bromo-2-fluorofenoxi)piperidina.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68-1,78 (m, 2 H) 1,95-2,08 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 2,43 (s, 3H) 2,80-2,90 (m, 2H) 3,24-3,30 (m, 2H) 3,75 (s, 3H) 4,45-4,50 (m, 1H) 7,20 (m, 1H) 7,30 (m, 1H) 7,85 (m, 1H)

MS ES⁺: 448.

Ejemplo 15. 1-[(5-Cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-clorofenoxi)piperidina

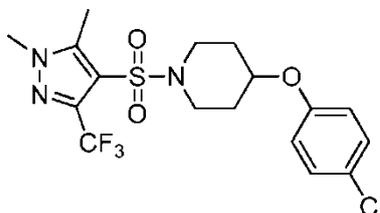


15 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-clorofenoxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,62-1,70 (m, 2 H) 1,95-2,06 (m, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,90-3,00 (m, 2H) 3,30-3,40 (m, 2H) 3,84 (s, 3H) 4,45-4,50 (m, 1H) 6,95 (d, J=7,8Hz 2H) 7,30 (d, J=7,8Hz 2H)

MS ES⁺: 404.

20 Ejemplo 16. 4-(4-Clorofenoxi)-1-[[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]piperidina

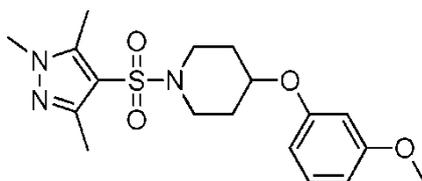


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de 3-(trifluorometil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol (Compuesto intermedio 6) y el hidrocloreto de 4-(4-clorofenoxi)piperidina.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,64-1,75 (m, 2 H) 1,97-2,06 (m, 2H) 2,50 (s, 3H) 2,95-3,04 (m, 2H) 3,30-3,40 (m, 2H) 3,90 (s, 3H) 4,45-4,50 (m, 1H) 6,95 (d, J=7,8Hz 2H) 7,32 (d, J=7,8Hz 2H)

MS ES⁺: 438.

Ejemplo 17. 4-(3-Metoxifenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina

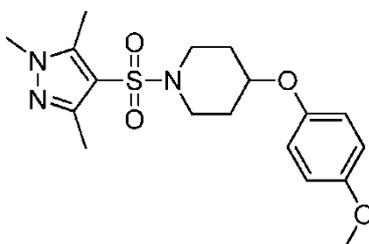


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonylo y el hidrocioruro de 4-(3-metoxifenoxi)piperidina.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60-1,72 (m, 2 H) 1,95-2,05 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 2,42 (s, 3H) 2,78-2,86 (m, 2H) 3,28-3,35 (m, 5H) 3,78 (s, 3H) 4,40-4,50 (m, 1H) 6,46-6,53 (m, 3H) 7,15 (t, 1H)

MS ES⁺: 380.

Ejemplo 18. 4-(4-Metoxifenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina

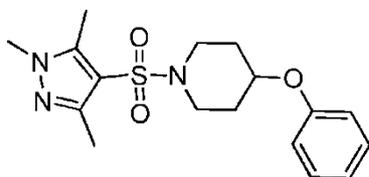


10 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonylo y el hidrocioruro de 4-(4-metoxifenoxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60-1,70 (m, 2 H) 1,95-2,00 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 2,43 (s, 3H) 2,80-2,90 (m, 2H) 3,22-3,28 (m, 2H) 3,70-3,80 (m, 6H) 4,28-4,32 (m, 1H) 6,85 (m, 4H)

MS ES⁺: 380.

Ejemplo 19. 4-Fenoxi-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina

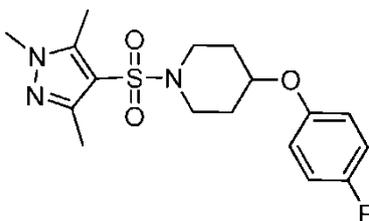


15 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonylo y el hidrocioruro de 4-fenoxipiperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,59-1,74 (m, 2 H) 1,96-2,07 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,76-2,89 (m, 2 H) 3,22-3,30 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,39-4,50 (m, 1 H) 6,85-6,97 (m, 3 H) 7,21-7,31 (m, 2 H)

20 MS ES⁺: 350.

Ejemplo 20. 4-(4-Fluorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina

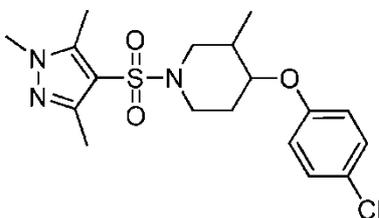


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonylo y el hidrocioruro de 4-(4-fluorofenoxi)piperidina.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,59-1,72 (m, 2 H) 1,94-2,04 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,76-2,88 (m, 2 H) 3,22-3,29 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,32-4,43 (m, 1 H) 6,90-6,98 (m, 2 H) 7,03-7,14 (m, 2 H)

MS ES⁺: 368.

Ejemplo 21. 4-(4-Clorofenoxi)-3-metil-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina

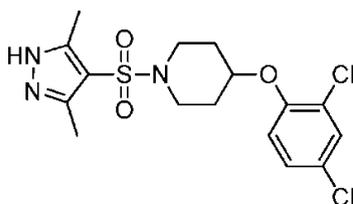


5 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-clorofenoxi)-3-metilpiperidina (Compuesto intermedio 20).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,07 (d, J = 6,78, 3 H) 1,68-1,77 (m, 1 H) 2,03-2,15 (m, 2 H) 2,39 (s, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 2,55-2,59 (m, 1 H) 2,80-2,86 (m, 1 H) 3,42-3,49 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H) 3,81-3,86 (m, 1 H) 6,78 (d, J = 9,03, 2 H) 7,21 (d, J = 9,03, 2 H)

10 MS ES⁺: 398.

Ejemplo 22. 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina

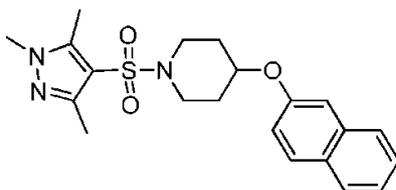


15 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(2,4-diclorofenoxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,72-1,84 (m, 2H) 1,90-2,02 (m, 2H) 2,32 (s, 6H) 2,96-3,04 (m, 2H) 3,08-3,18 (m, 2H) 4,59-4,66 (m, 1H) 7,25 (m, 1H) 7,33 (m, 1H) 7,55 (s, 1H) 9,45 (s ancho, 1H)

MS ES⁺: 404.

Ejemplo 23 4-(Naftalen-2-iloxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina

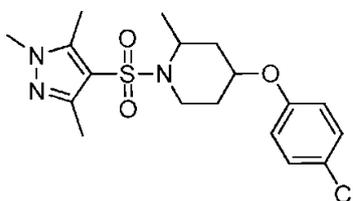


20 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(naftalen-2-iloxi)piperidina.

25 RMN ¹H (400 MHz, Diclorometano-*d*₂) δ ppm 1,94-2,19 (m, 4 H) 2,34-2,41 (s, 3 H) 2,46-2,52 (s, 3 H) 3,12-3,35 (m, 4 H) 3,71-3,81 (s, 3 H) 4,60 (m, 1 H) 7,09-7,21 (m, 2 H) 7,32-7,43 (m, 1 H) 7,47 (t, J=7,07 Hz, 1 H) 7,68-7,85 (m, 3 H)

MS ES⁺: 400.

Ejemplo 24. 4-(4-Clorofenoxi)-2-metil-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina

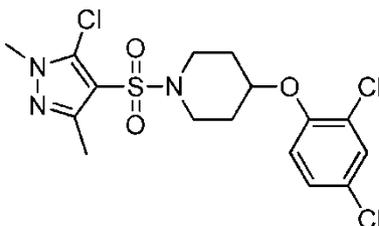


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-clorofenoxi)-2-metilpiperidina (Compuesto intermedio 19).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (d, J = 7,12 3 H) 1,76-1,85 (m, 1 H) 1,91-2,02 (m, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 2,36 (m, 3 H) 3,39-3,56 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,10-4,17 (m, 1 H) 4,61-4,64 (m, 1 H) 6,78 (d, J = 9,00 2 H) 7,23 (d, J = 9,00 2 H)

MS ES⁺: 398.

Ejemplo 25. 1-[(5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(2,4-diclorofenoxi)piperidina

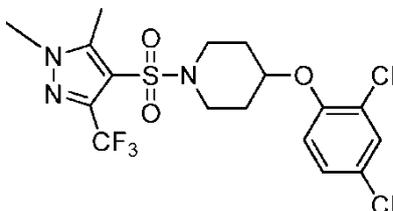


10 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(2,4-diclorofenoxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,72-1,84 (m, 2H) 1,95-2,05 (m, 2H) 2,38 (s, 3H) 3,06-3,15 (m, 2H) 3,18-3,24 (m, 2H) 3,84 (s, 3H) 4,64-4,70 (m, 1H) 7,26 (d, 1H) 7,36 (m, 1H) 7,58 (s, 1H)

MS ES⁺: 440.

15 Ejemplo 26. 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[(1,3-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina

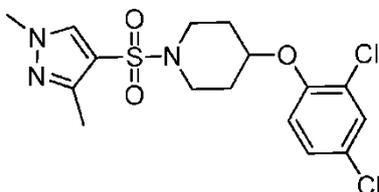


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de 3-(trifluorometil)-1,5-dimetil-1H-pirazol (Compuesto intermedio 6) y el hidrocloreto de 4-(2,4-diclorofenoxi)piperidina.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,72-1,80 (m, 2 H) 1,96-2,04 (m, 2H) 2,50 (s, 3H) 3,07-3,13 (m, 2H) 3,20-3,28 (m, 2H) 3,90 (s, 3H) 4,60-4,68 (m, 1H) 7,25 (d, J=7,8Hz 1H) 7,46 (m, 1H) 7,58 (s, 1H)

MS ES⁺: 472.

Ejemplo 27. 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina

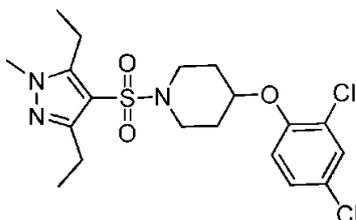


25 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 5) y el hidrocloreto de 4-(2,4-diclorofenoxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,72-1,84 (m, 2 H) 1,94-2,02 (m, 2H) 2,30 (s, 3H) 2,95-3,12 (m, 4H) 3,80 (s, 3H) 4,64-4,70 (m, 1H) 7,26 (d, J=7,8Hz 1H) 7,34 (m, 1H) 7,58 (s, 1H) 8,24 (s, 1H)

30 MS ES⁺: 404.

Ejemplo 28. 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[(3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina

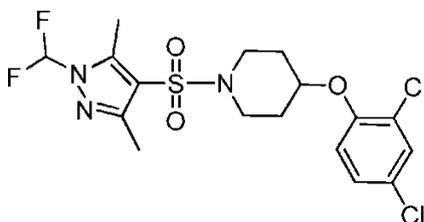


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dietil-1H-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 4) y el hidrocloreto de 4-(2,4-diclorofenoxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08-1,20 (m, 6H) 1,70-1,80 (m, 2 H) 1,90-2,00 (m, 2H) 2,70 (q, 2H) 2,86 (q, 2H) 2,96-3,02 (m, 2H) 3,10-3,18 (m, 2H) 3,80 (s, 3H) 4,60-4,70 (m, 1H) 7,28 (d, J=7,8Hz 1H) 7,34 (m, 1H) 7,57 (s, 1H)

MS ES⁺: 446.

10 Ejemplo 29. 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]sulfonil]piperidina

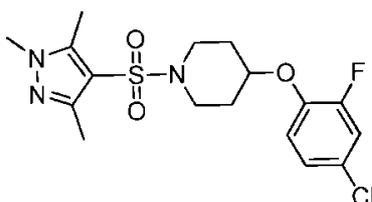


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1-(difluorometil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(2,4-diclorofenoxi)piperidina.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,67-1,86 (m, 2 H) 1,87-2,09 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 3,10 (m, 4 H) 4,59-4,78 (m, 1 H) 7,19-7,29 (m, 1 H) 7,31-7,39 (m, 1 H) 7,55 (m, 1 H) 7,69-8,10 (m, 1 H)

MS ES⁺: 454.

Ejemplo 30. 4-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)-1-(trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)piperidina

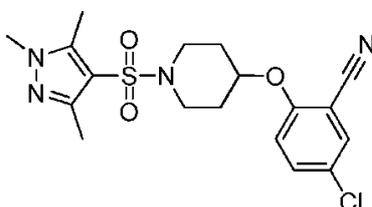


20 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 11).

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,88-2,10 (m, 4 H) 2,40 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,09-3,32 (m, 4 H) 3,72-3,84 (m, 3 H) 4,28-4,42 (m, 1 H) 6,82-6,96 (m, 1 H) 7,03 (dd, J=8,66, 1,63 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J=10,79, 2,51 Hz, 1 H)

25 MS ES⁺: 402.

Ejemplo 31. 5-Cloro-2-[[1-(trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]oxi]benzonitrilo

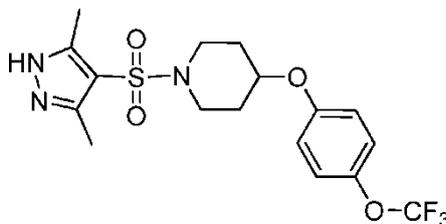


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 5-cloro-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (Compuesto intermedio 12).

5 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 2,02 (d, J=3,76 Hz, 4 H) 2,38 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 2,95-3,18 (m, 2 H) 3,30-3,49 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 4,62 (s ancho, 1 H) 6,90 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,36-7,61 (m, 2 H)

MS ES⁺: 409.

Ejemplo 32. 1-[(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina

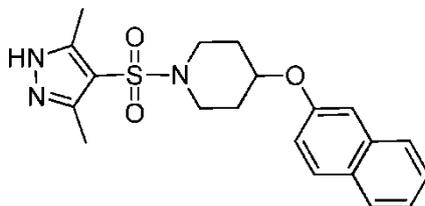


10 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,64-1,72 (m, 2 H) 1,98-2,08 (m, 2H) 2,28-2,40 (m, 6H) 2,80-2,88 (m, 2H) 3,24-3,33 (m, 2H) 4,44-4,52 (m, 1H) 7,05 (d, J=7,8Hz 2H) 7,30 (d, J=7,8Hz 2H) 13,01 (s, 1H)

MS ES⁺: 420.

15 Ejemplo 33. 1-[(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(naftalen-2-iloxi)piperidina

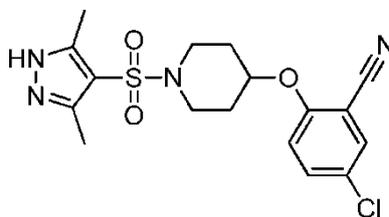


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(naftalen-2-iloxi)piperidina.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,70-1,80 (m, 2 H) 2,10-2,18 (m, 2H) 2,30 (m, 3H) 2,40 (s, 3H) 2,85-2,92 (m, 4H) 4,58-4,68 (m, 1H) 7,12 (m, 1H) 7,30-7,58 (m, 3H) 7,74-7,82 (m, 3H) 13,01 (s, 1H)

MS ES⁺: 386

Ejemplo 34. 5-Cloro-2-[[1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]oxi]benzonitrilo

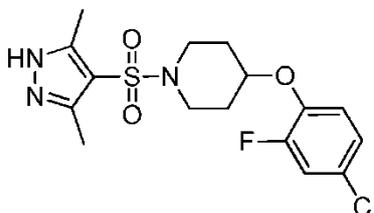


25 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 5-cloro-2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (Compuesto intermedio 12).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,64-1,86 (m, 2 H) 1,91-2,10 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,84-3,03 (m, 2 H) 3,12-3,27 (m, 2 H) 4,61-4,81 (m, 1 H) 7,29-7,43 (m, 1 H) 7,64-7,76 (m, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 13,09 (s ancho, 1 H)

MS ES⁺: 395

Ejemplo 35. 4-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)-1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina

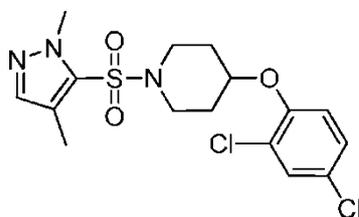


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 11).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,64-1,80 (m, 2 H) 1,93-2,10 (m, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,77-2,92 (m, 2 H) 3,16-3,27 (m, 2 H) 4,40-4,56 (m, 1 H) 7,15-7,32 (m, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 13,11 (s ancho, 1 H)

MS ES⁺: 388.

Ejemplo 36. 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-sulfonil)piperidina

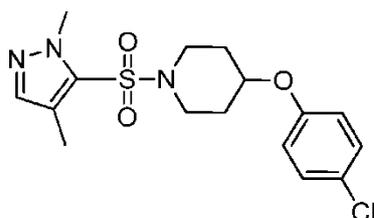


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-sulfonilo (Compuesto intermedio 7) y el hidrocloreto de 4-(2,4-diclorofenoxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 2,00 (s, 4 H) 2,28 (s, 3 H) 3,20-3,35 (m, 2 H) 3,37-3,50 (m, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 4,49-4,59 (m, 1 H) 6,80-6,90 (m, 1 H) 7,14-7,21 (m, 1 H) 7,36 (s, 2 H)

MS ES⁺: 404

Ejemplo 37. 4-(4-Clorofenoxi)-1-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-sulfonil)piperidina

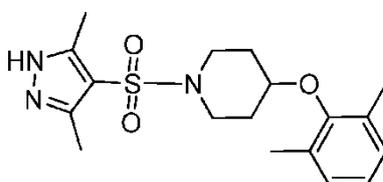


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-sulfonilo (Compuesto intermedio 7) y el hidrocloreto de 4-(4-clorofenoxi)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,90-2,03 (m, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 3,25-3,38 (m, 4 H) 4,08 (s, 3 H) 4,41-4,48 (m, 1 H) 6,78-6,82 (m, 2 H) 7,20-7,25 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H)

MS ES⁺: 370.

Ejemplo 38. 1-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)-4-(2,6-dimetilfenoxi)piperidina

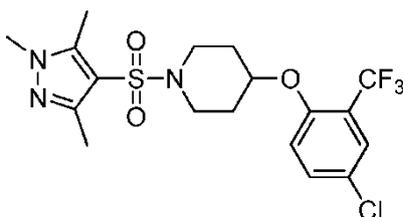


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(2,6-dimetilfenoxi)piperidina.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,61-1,77 (m, 2 H) 1,88-2,02 (m, 2 H) 2,17 (s, 6 H) 2,23-2,39 (m, 6 H) 2,54-2,66 (m, 2 H) 3,41-3,53 (m, 2 H) 3,81-3,93 (m, 1 H) 6,83-6,94 (m, 1 H) 6,96-7,04 (m, 2 H)

MS ES⁺: 364.

Ejemplo 39. 4-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina

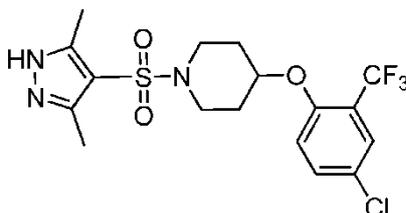


10 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 14).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,72-1,83 (m, 2 H) 1,90-2,03 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,91-3,09 (m, 4 H) 3,72 (s, 3 H) 4,71-4,81 (m, 1 H) 7,31-7,40 (m, 1 H) 7,60-7,71 (m, 2 H)

MS ES⁺: 452.

15 Ejemplo 40. 4-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina

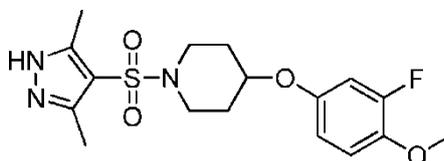


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 14).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,72-1,85 (m, 2 H) 1,88-2,05 (m, 2 H) 2,30 (s, 6 H) 2,91-3,13 (m, 4 H) 4,68-4,85 (m, 1 H) 7,32-7,40 (m, 1 H) 7,59-7,70 (m, 2 H) 13,09 (s ancho, 1 H)

MS ES⁺: 438.

Ejemplo 41. 1-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)-4-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidina

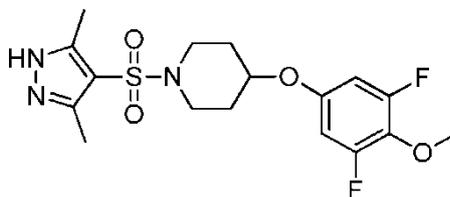


25 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 13).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54-1,76 (m, 2 H) 1,88-2,05 (m, 2 H) 2,32 (s, 6 H) 2,70-2,90 (m, 2 H) 3,17-3,31 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 4,35 (tt, J=7,91, 3,71 Hz, 1 H) 6,62-6,77 (m, 1 H) 6,90 (dd, J=13,26, 2,91 Hz, 1 H) 6,97-7,15 (m, 1 H) 13,05 (s ancho, 1 H)

MS ES⁺: 384.

Ejemplo 42. 4-(3,5-Difluoro-4-metoxifenoxi)-1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina

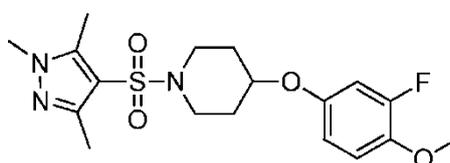


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(3,5-difluoro-4-metoxifenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 15).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54-1,72 (m, 2 H) 1,91-2,08 (m, 2 H) 2,32 (s ancho, 6 H) 2,71-2,86 (m, 2 H) 3,24-3,31 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,28-4,53 (m, 1 H) 6,81 (d, J=10,74 Hz, 2 H) 13,08 (s ancho, 1 H)

MS ES⁺: 402.

Ejemplo 43. 4-(3-Fluoro-4-metoxifenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina

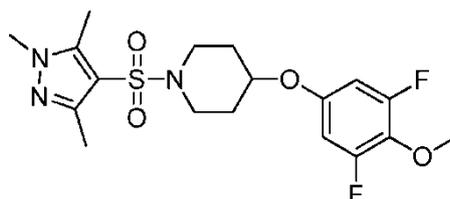


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 13).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55-1,73 (m, 2 H) 1,88-2,04 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,73-2,88 (m, 2 H) 3,14-3,30 (m, 2 H) 3,75 (d, J=12,51 Hz, 6 H) 4,34 (tt, J=7,99, 3,76 Hz, 1 H) 6,65-6,76 (m, 1 H) 6,90 (dd, J=13,26, 2,91 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=9,47 Hz, 1 H)

MS ES⁺: 398.

Ejemplo 44. 4-(3,5-Difluoro-4-metoxifenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina

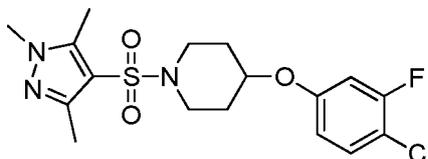


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(3,5-difluoro-4-metoxifenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 15).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55-1,74 (m, 2 H) 1,90-2,05 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,70-2,85 (m, 2 H) 3,29 (d, J=6,06 Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,41 (tt, J=8,21, 3,85 Hz, 1 H) 6,68-6,97 (m, 2 H)

MS ES⁺: 416.

Ejemplo 45. 4-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina

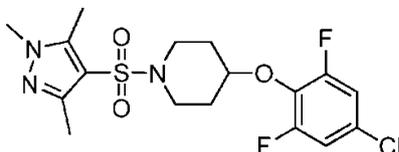


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 10).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,59-1,73 (m, 2 H) 1,95-2,07 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,71-2,90 (m, 2 H) 3,29 (s ancho, 2 H) 3,63-3,81 (m, 3 H) 4,36-4,56 (m, 1 H) 6,82 (ddd, $J=8,97, 2,84, 1,07$ Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=11,62, 2,78$ Hz, 1 H) 7,43 (t, $J=8,91$ Hz, 1 H)

MS ES $^+$: 402.

5 Ejemplo 46. 4-(4-Cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina

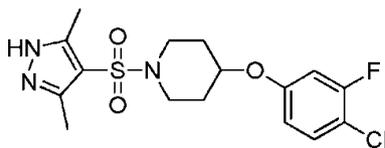


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 16).

10 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,66-1,82 (m, 2 H) 1,88-2,03 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,89 (ddd, $J=11,53, 7,99, 3,47$ Hz, 2 H) 3,09-3,25 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 4,23 (dt, $J=7,26, 3,69$ Hz, 1 H) 7,31-7,53 (m, 2 H)

MS ES $^+$: 420.

Ejemplo 47. 4-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina

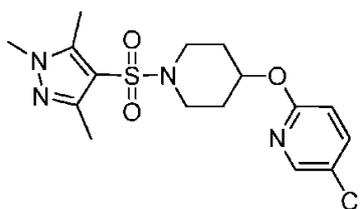


15 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 10).

20 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,55-1,77 (m, 2 H) 1,91-2,06 (m, 2 H) 2,33 (s ancho, 6 H) 2,70-2,93 (m, 2 H) 3,22-3,31 (m, 2 H) 4,47 (tt, $J=8,16, 3,84$ Hz, 1 H) 6,82 (ddd, $J=8,97, 2,78, 1,01$ Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=11,68, 2,84$ Hz, 1 H) 7,43 (t, $J=8,91$ Hz, 1 H) 13,08 (s ancho, 1 H)

MS ES $^+$: 388

Ejemplo 48. 5-Cloro-2-((1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)oxi)piridina

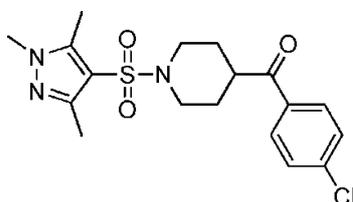


25 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 5-cloro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina (Compuesto intermedio 18).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,64-1,80 (m, 2 H) 1,99-2,12 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,75-2,92 (m, 2 H) 3,19-3,29 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 4,92-5,05 (m, 1 H) 6,80-6,87 (m, 1 H) 7,73-7,86 (m, 1 H) 8,14-8,20 (m, 1 H)

MS ES $^+$: 385

30 Ejemplo 49 (4-Clorofenil)(1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanona

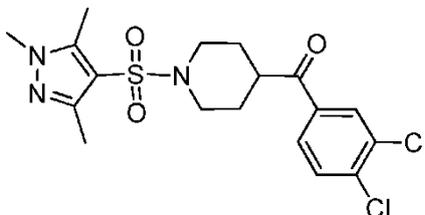


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y (4-clorofenil)(piperidin-4-il)metanona.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,50-1,65 (m, 2 H) 1,76-1,80 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 2,43 (s, 3H) 2,48-2,54 (m, 2H) 3,45-3,52 (m, 1H) 3,58-3,62 (m, 2H) 3,78 (s, 3H) 7,60 (d, J=7,8Hz 2H) 7,98 (d, J=7,8Hz 2H)

5 MS ES⁺: 396

Ejemplo 50. (3,4-Diclorofenil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanona

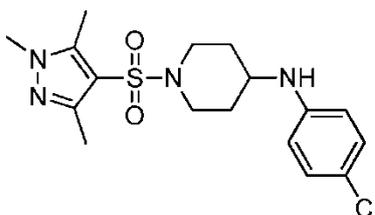


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y (3,4-diclorofenil)(piperidin-4-il)metanona.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,5-1,62 (m, 2 H) 1,85-1,92 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 2,45 (s, 3H) 2,45-2,58 (m, 2H) 3,48-3,55 (m, 1H) 3,60-3,65 (m, 2H) 3,74 (s, 3H) 7,8 (d, J=7,5Hz 1H) 7,95 (d, J=7,5Hz 1H) 8,20 (d, 1H)

MS ES⁺: 430

Ejemplo 51. N-(4-Clorofenil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-amina

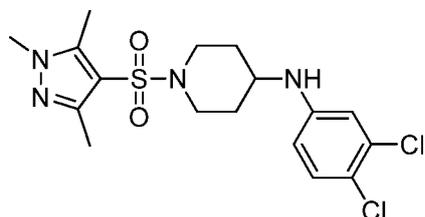


15 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y N-(4-clorofenil)piperidin-4-amina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46-1,58 (m, 2 H) 1,92-2,00 (m, 2H) 2,30 (s, 3H) 2,40 (s, 3H) 2,45-2,55 (m, 2H) 3,28-3,35 (m, 1H) 3,52-3,60 (m, 2H) 3,72 (s, 3H) 6,30 (ancho, 1H) 7,90 (ancho, 2H) 7,25 (ancho, 2H)

MS ES⁺: 383

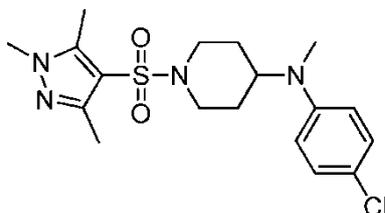
20 Ejemplo 52. N-(3,4-Diclorofenil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-amina



Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y N-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-amina.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46-1,58 (m, 2 H) 1,92-2,00 (m, 2H) 2,30 (s, 3H) 2,40 (s, 3H) 2,45-2,55 (m, 2H) 3,28-3,35 (m, 1H) 3,52-3,60 (m, 2H) 3,72 (s, 3H) 6,30 (ancho, 1H) 7,90 (ancho, 1H) 7,25 (ancho, 1H)

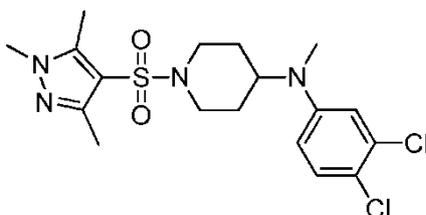
MS ES⁺: 417

Ejemplo 53. 4-Cloro-N-[[1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]anilina

Una mezcla de 4-cloroanilina (276 mg, 2,17 mmol), 1-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-ona (Compuesto intermedio 8, 590 mg, 2,17 mmol), ácido acético (303 mg, 5,05 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (670 mg, 3,16 mmol) en 1,2-dicloroetano (21 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron formaldehído (al 37% en agua, 350 mg, 4,33 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (918 mg, 4,33 mmol) a la mezcla de reacción y esta después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (50 mL). La mezcla de reacción se lavó con agua (3 x 25 mL) y se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en sílice para dar el producto deseado, la 4-cloro-N-[[1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]anilina (132 mg, 15%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76-1,94 (m, 4 H) 2,39 (s, 3 H) 2,42-2,49 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,74 (s, 3 H) 3,45-3,53 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,86-3,89 (m, 1 H) 6,66 (d, J = 9,13 2 H) 7,15 (d, J = 9,13 2 H)

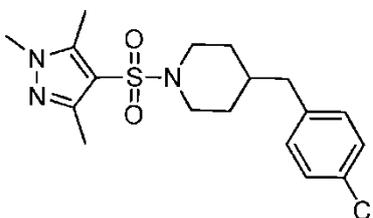
MS ES⁺: 397

Ejemplo 54. 3,4-Dicloro-N-[[1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]anilina

Preparado como se describe para la 4-cloro-N-[[1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]anilina (Ejemplo 53) a partir de 1-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-ona (Compuesto intermedio 8) y 3,4-dicloroanilina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76-1,93 (m, 4 H) 2,39 (s, 3 H) 2,44-2,50 (m, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 2,74 (s, 3 H) 3,45-3,51 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,86-3,91 (m, 1 H) 6,56 (dd, J = 3,00, 9,06 1 H) 6,77 (d, J = 3,00, 1 H) 7,21 (d, J = 8,99, 1 H)

MS ES⁺: 431

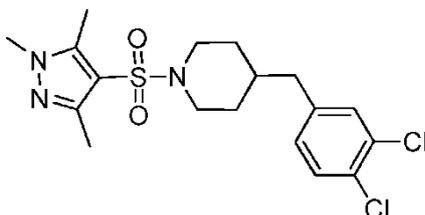
Ejemplo 55. 4-(4-Clorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina

Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[[1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-clorobencil)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,11-1,24 (m, 2 H) 1,43-1,55 (m, 1 H) 1,56-1,66 (m, 2 H) 2,20-2,26 (m, 5 H) 2,37 (s, 3 H) 2,48 (m, 2 H) 3,49-3,59 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 7,14-7,20 (m, 2 H) 7,28-7,35 (m, 2 H)

MS ES⁺: 382

Ejemplo 56. 4-(3,4-Diclorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina

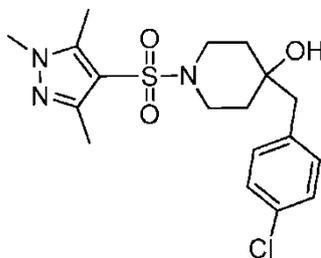


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonyl y el hidrocloruro de 4-(3,4-diclorobencil)piperidina.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,11-1,26 (m, 2 H) 1,47-1,56 (m, 1 H) 1,57-1,65 (m, 2 H) 2,15-2,26 (m, 5 H) 2,37 (s, 3 H) 3,49-3,59 (m, 4 H) 3,70 (s, 3 H) 7,13-7,18 (m, 1 H) 7,43-7,47 (m, 1 H) 7,49-7,54 (m, 1 H)

MS ES⁺: 416

Ejemplo 57. 4-(4-Clorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidin-4-ol



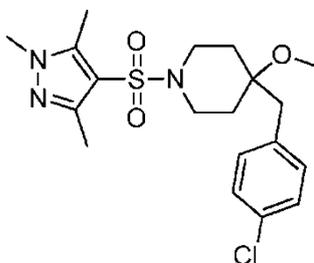
- 10 En un matraz cargado con virutas de magnesio (0,087 g, 3,6 mmol, 3,0 eq) se añadió éter dietílico anhidro (15 mL) seguido de la adición de una cantidad catalítica de yodo (0,005 g). La reacción se calentó a temperatura de reflujo y después se añadió gota a gota cloruro de 4-cloro-bencilo (0,588 g, 3,6 mmol, 3,0 eq). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora para producir el reactivo de Grignard.

- 15 Se disolvió la 1-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonyl)piperidin-4-ona (0,33 g, 1,2 mmol, 1,0 eq, compuesto intermedio 8) en THF (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió el reactivo de Grignard a la disolución anterior a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando sílice neutra de tamaño de malla 60-120. El compuesto se eluyó con metanol en diclorometano al 0-2% para dar el 4-(4-clorobencil)-1-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidin-4-ol. (0,18 g, 37,26% de rendimiento).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,51-1,69 (m, 2 H) 1,80 (td, J=13,20, 4,43 Hz, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 2,60-2,86 (m, 4 H) 3,57 (d, J=11,60 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 7,13 (d, J=7,32 Hz, 2 H) 7,23-7,46 (m, 2 H)

MS ES⁺: 398

Ejemplo 58. 4-(4-Clorobencil)-4-metoxi-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina



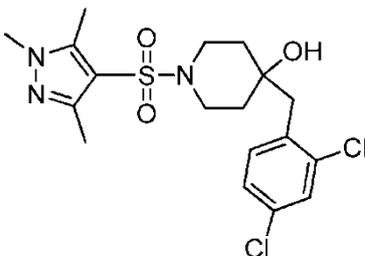
- 25 Se suspendió hidruro sódico (60% en parafina; 0,033 g, 0,85 mmol, 2,0 eq) en THF (5 mL) y se añadió 4-(4-clorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidin-4-ol (Ejemplo 57, 0,17 g, 0,42 mmol, 1,0 eq) en THF (10 mL) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron hexametilfosforamida (0,383 g, 2,14 mmol, 5,0 eq) y yoduro de metilo (0,6 g, 4,28 mmol, 10,0 eq) y la reacción se agitó a 50°C durante la noche. La reacción se vertió en disolución acuosa saturada de bisulfito sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando sílice neutra
- 30

de tamaño de malla 60-120. El compuesto se eluyó con metanol en diclorometano al 0-2% para dar la 4-(4-clorobencil)-4-metoxi-1-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-ilsulfonil)piperidina (0,15 g, 85,71% de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,62-1,69 (m, 2 H) 1,70-1,85 (m, 2 H) 2,39 (s, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 2,55-2,69 (m, 2 H) 2,74 (s, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,43-3,60 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 7,02-7,14 (m, 2 H) 7,23-7,28 (m, 2 H)

5 MS ES⁺: 412

Ejemplo 59. 4-(2,4-Diclorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol

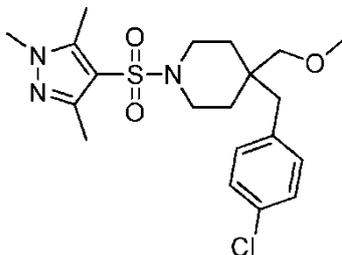


10 Preparado como se describe para el 4-(4-clorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol (Ejemplo 57) a partir de 1-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-ona (Compuesto intermedio 8) y 2,4-dicloro-1-(clorometil)benceno.

RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ ppm 1,49-1,57 (m, 2 H) 1,74 (s, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,50-2,56 (m, 1 H) 2,56-2,71 (m, 2 H) 2,91 (s, 2 H) 3,36-3,53 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 7,22-7,40 (m, 2 H) 7,49 (s, 1 H)

MS ES⁺: 432

Ejemplo 60. 4-(4-Clorobencil)-4-(metoximetil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina

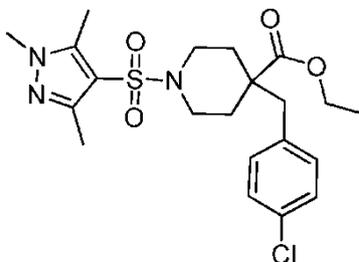


15 Preparado como se describe para la 4-(4-clorobencil)-4-metoxi-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina (Ejemplo 58) a partir de (4-(4-clorobencil)-1-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol.

RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ ppm 1,44-1,62 (m, 4 H) 2,31 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,55-2,71 (m, 2 H) 2,84-3,02 (m, 4 H) 3,07-3,20 (m, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 7,12 (s, 2 H) 7,23-7,36 (m, 2 H)

20 MS ES⁺: 426

Ejemplo 61. 4-(4-Clorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carboxilato de etilo

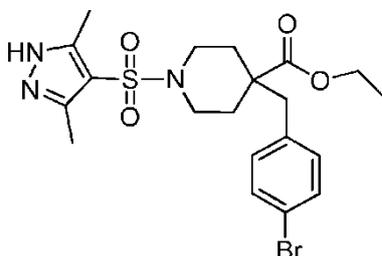


25 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-clorobencil)piperidina-4-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 21).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (t J= 7Hz 3H) 1,53-1,62 (m, 2 H) 1,97-2,06 (m, 2H) 2,21 (s, 3H) 2,25-2,35 (m 2H) 2,38 (s 3H) 2,78 (s 2H) 3,33 (s 3H) 3,45-3,50 (m, 2H) 3,95-4,0,6 (ABq, J=8Hz 2H) 7,08 (d, J=7,8Hz 2H) 7,34 (d, J=7,8Hz 2H)

MS ES⁺: 454

Ejemplo 62. 4-(4-Bromobencil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina-4-carboxilato de etilo

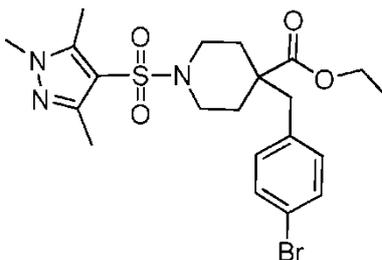


5 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonyl (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(4-bromobencil)piperidina-4-carboxilato de etilo (preparado como se describe para el hidrocloreto de 4-(4-clorobencil)piperidina-4-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 21) usando 4-(4-bromobencil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,91-1,09 (m, 3 H) 1,46-1,68 (m, 2 H) 1,96-2,04 (m, 2 H) 2,12-2,42 (m, 8 H) 2,77 (s, 2 H) 3,38-3,57 (m, 2 H) 3,86-4,14 (m, 2 H) 6,83-7,16 (m, 2 H) 7,34-7,59 (m, 2 H) 13,02 (s ancho, 1 H)

MS ES⁺: 485

Ejemplo 63. 4-(4-Bromobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina-4-carboxilato de etilo

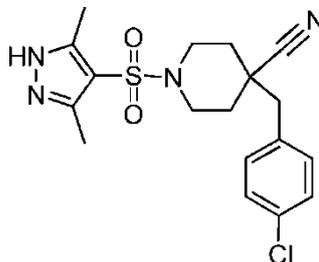


15 Preparado como se describe para el 4-(4-bromobencil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 62) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonyl.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,05 (t, 3H) 1,55-1,63 (m, 2 H) 1,99-2,05 (m, 2H) 2,22 (s, 3H) 2,28-2,34 (m, 2H) 2,38 (s, 3H) 2,76 (s, 2H) 3,46-3,52 (m, 2H) 3,72 (s, 3H) 4,00 (ABq, 2H) 6,95 (d, J=7,8Hz 2H) 7,54 (d, J=7,8Hz 2H)

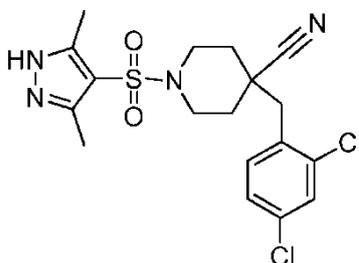
MS ES⁺: 499

Ejemplo 64. 4-(4-Clorobencil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina-4-carbonitrilo



20 Una disolución de 1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina-4-carbonitrilo (Compuesto intermedio 9) (100 mg, 0,373 mmol) a 0°C en THF (5 mL) se trató con bis(trimetilsilil)amido de litio (1 M en THF) (0,783 mL, 0,783 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió 1-cloro-4-(clorometil)benceno (60 mg, 0,373 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se trató con disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y DCM. Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por LCMS preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título, el 4-(4-clorobencil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina-4-carbonitrilo (56 mg, 34%).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,73 (td, J=12,95, 3,79 Hz, 2 H) 1,80-1,95 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,29-2,42 (m, 5 H) 2,93 (s, 2 H) 3,65 (d, J=12,13 Hz, 2 H) 7,31 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,42 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 13,09 (s, 1 H)

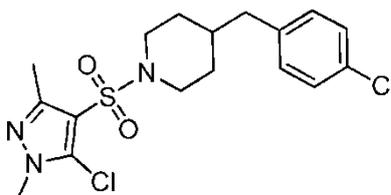
MS ES⁺: 393Ejemplo 65. 4-(2,4-Diclorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carbonitrilo

- 5 Preparado como se describe para el 4-(4-clorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carbonitrilo (Ejemplo 64) a partir de 1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carbonitrilo (Compuesto intermedio 9) y 2,4-dicloro-1-(clorometil)benzeno.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,72-1,87 (m, 2 H) 1,89-2,04 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,30-2,46 (m, 5 H) 3,11 (s, 2 H) 3,67 (d, J=12,38 Hz, 2 H) 7,41-7,54 (m, 2 H) 7,66 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 13,10 (s, 1 H)

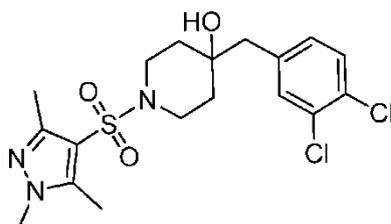
MS ES⁺: 428

- 10 Ejemplo 68. 1-((5-Cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-(4 clorobencil)piperidina



Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-clorobencil)piperidina.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,32- 1,46 (m, 2H) 1,48-1,59 (m, 2 H) 1,88 (m, 1 H) 2,52-2,60 (m, 2 H) 2,78 (s, 3 H) 2,91-3,11 (4 H, m) 3,95 (s, 3H) 7,21-7,27 (m, 2 H) 7,42-7,46 (m, 2 H)

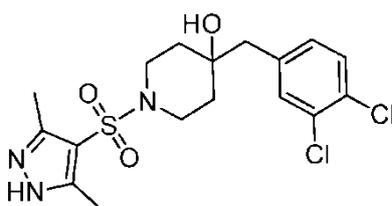
MS: ES⁺ 402Ejemplo 69. 4-(3,4-Diclorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol

- 20 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-ol (Compuesto intermedio 23).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35-1,45 (m, 2 H) 1,55-1,53 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 2,45 (s, 3H) 3,30-3,40 (4 H, m) 3,70 (s, 3H) 7,20-7,22 (m, 1 H) 7,45 (1 H, s) 7,55-7,60 (m, 2 H)

MS: ES⁺ 432

- 25 Ejemplo 70. 4-(3,4-Diclorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol

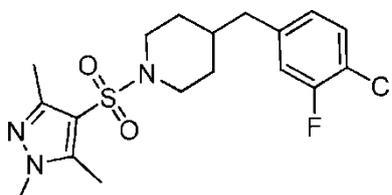


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonylo (Compuesto intermedio 3) y 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-ol (Compuesto intermedio 23).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34-1,44 (m, 2 H) 1,53-1,56 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,45 (s, 3H) 3,30-3,40 (4 H, m) 7,20-7,22 (m, 1 H) 7,45 (1 H, s) 7,55-7,60 (m, 2 H) 11,05 (s ancho, 1H)

MS: ES⁺ 418

Ejemplo 72. 4-(4-Cloro-3-fluorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina

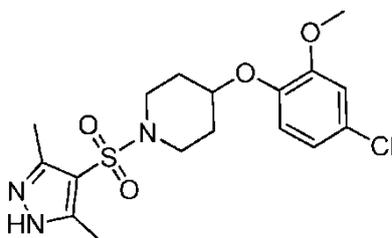


- 10 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonylo y el hidrocloreuro de 4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidina (Compuesto intermedio 25).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12-1,25 (m, 2 H) 1,47-1,66 (m, 3 H) 2,16-2,26 (m, 5 H) 2,37 (s, 3 H) 3,28-3,31 (m, 2 H) 3,49-3,58 (m, 2 H) 3,68-3,72 (m, 3 H) 6,99-7,06 (m, 1 H) 7,20-7,26 (m, 1 H) 7,43-7,50 (m, 1 H)

- 15 MS: ES⁺ 400

Ejemplo 73. 4-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina

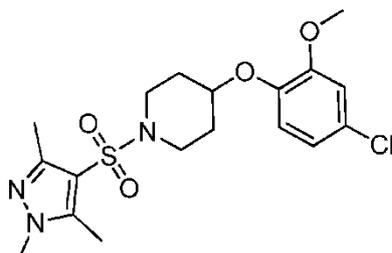


- 20 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonylo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreuro de 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 26).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,62-1,74 (m, 2 H) 1,87-1,99 (m, 2 H) 2,22-2,41 (m, 6 H) 2,83-2,94 (m, 2 H) 3,15-3,25 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 4,30-4,39 (m, 1 H) 6,85-6,90 (m, 1 H) 6,98-7,04 (m, 2 H) 13,08 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 400

Ejemplo 74. 4-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina

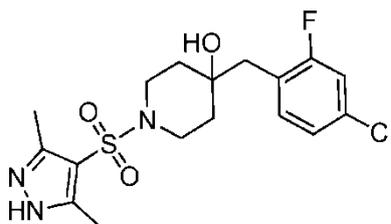


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)piperidina (Compuesto intermedio 26).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63-1,75 (m, 2 H) 1,89-2,00 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,81-2,90 (m, 2 H) 3,15-3,25 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 4,30-4,38 (m, 1 H) 6,85-6,92 (m, 1 H) 6,99-7,04 (m, 2 H)

MS: ES⁺ 414

Ejemplo 75. 4-(4-Cloro-2-fluorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol

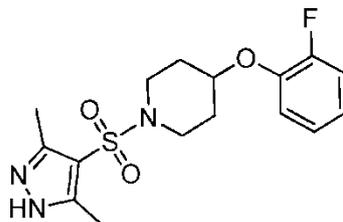


10 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-ol (Compuesto intermedio 28).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34-1,44 (m, 2 H) 1,53-1,56 (m, 2 H) 2,27 (s, 2 H) 2,75 (s, 6H) 3,30-3,40 (4 H, m) 7,20-7,22 (m, 1 H) 7,45 (1 H, s) 7,55-7,60 (m, 2 H) 11,05 (s ancho, 1H)

MS: ES⁺ 402

15 Ejemplo 76. 1-((3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-(2-fluorofenoxi)piperidina

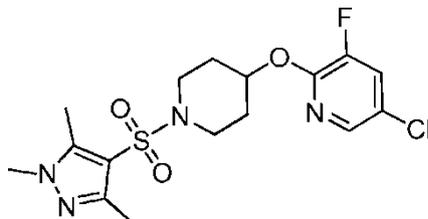


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(2-fluorofenoxi)piperidina.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,64-1,77 (m, 2 H) 1,95-2,06 (m, 2 H) 2,28 (s ancho, 3 H) 2,37 (s ancho, 3 H) 2,81-2,91 (m, 2 H) 3,21-3,29 (m, 2 H) 4,42-4,50 (m, 1 H) 6,91-6,98 (m, 1 H) 7,06-7,12 (m, 1 H) 7,15-7,24 (m, 2 H) 13,07 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 354

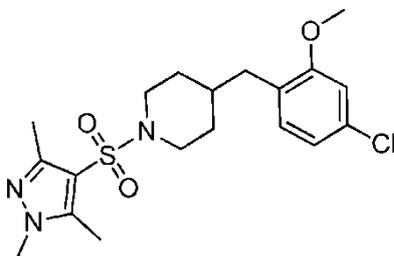
Ejemplo 77. 5-Cloro-3-fluoro-2-((1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)oxi)piridina



25 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 5-cloro-3-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina (Compuesto intermedio 29). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,73-1,84 (m, 2 H) 2,02-2,12 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,82-2,91 (m, 2 H) 3,21-3,29 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 5,04-5,12 (m, 1 H) 8,00-8,06 (m, 2 H)

30 MS: ES⁺ 403

Ejemplo 79. 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina



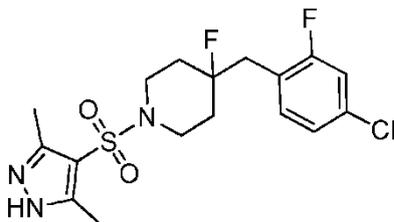
Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-metoxibencil)piperidina (Compuesto intermedio 30).

5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,11-1,25 (m, 2 H) 1,42-1,53 (m, 1 H) 1,54-1,63 (m, 2 H) 2,14-2,25 (m, 5 H) 2,37 (s, 3 H) 2,42-2,47 (m, 2 H) 3,47-3,56 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 6,86-6,94 (m, 1 H) 6,98-7,02 (m, 1 H) 7,06-7,11 (m, 1 H)

MS: ES⁺ 412

10 Ejemplo 80. 4-(4-Cloro-2-fluorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina

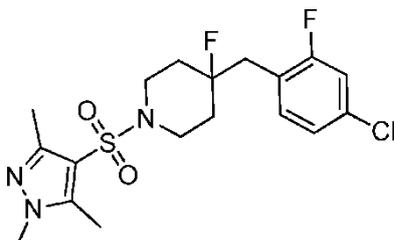


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-fluoropiperidina (Compuesto intermedio 31).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,69-1,89 (m, 4 H) 2,18-2,38 (m, 6 H) 2,39-2,47 (m, 2 H) 2,89-3,02 (m, 2 H) 3,41-3,51 (m, 2 H) 7,21-7,28 (m, 1 H) 7,29-7,35 (m, 1 H) 7,36-7,43 (m, 1 H) 13,06 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 404

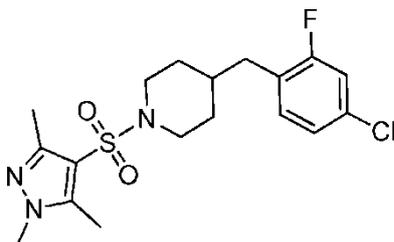
Ejemplo 81. 4-(4-Cloro-2-fluorobencil)-4-fluoro-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina



20 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-fluoropiperidina (Compuesto intermedio 31).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,70-1,88 (m, 4 H) 2,23 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 2,39-2,47 (m, 2 H) 2,91-3,01 (m, 2 H) 3,41-3,50 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 7,22-7,28 (m, 1 H) 7,28-7,35 (m, 1 H) 7,37-7,43 (m, 1 H)

25 MS: ES⁺ 418

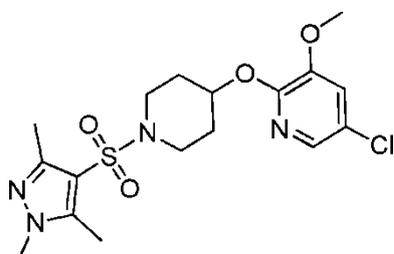
Ejemplo 83. 4-(4-Cloro-2-fluorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina

El 4-(4-cloro-2-fluorobenciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó como se describe para el 4-(4-cloro-3-fluorobenciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 24) usando 4-(bromometil)-1-cloro-3-fluorobenceno. Se añadió gota a gota trietilsilano (2,157 mL, 13,50 mmol) a una suspensión de paladio sobre carbón (al 10% en peso, 287 mg, 0,270 mmol) y 4-(4-cloro-2-fluorobencilidene)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (880 mg, 2,70 mmol) en metanol (50 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a vacío para dar el 4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite incoloro (cuantitativo). Después este se suspendió en metanol (25 mL) y se añadió HCl (disolución 4 M en dioxano, 1,35 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el 4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperidina (0,715 g, 2,71 mmol, 100% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

El compuesto del título se preparó como se describe para el 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonyl y el hidrocloreuro de 4-(4-cloro-2-fluorobencil) piperidina (descrito antes).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14-1,28 (m, 2 H) 1,43-1,55 (m, 1 H) 1,57-1,66 (m, 2 H) 2,17-2,27 (m, 5 H) 2,37 (s, 3 H) 2,53-2,56 (m, 2 H) 3,50-3,58 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 7,18-7,23 (m, 1 H) 7,25-7,32 (m, 1 H) 7,32-7,38 (m, 1 H)

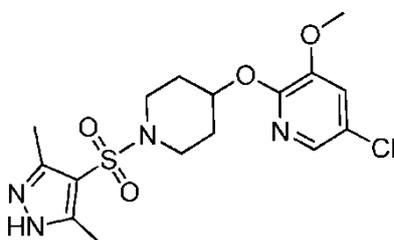
MS: ES⁺ 400

Ejemplo 84. 5-Cloro-3-metoxi-2-((1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidin-4-il)oxi)piridina

Se añadió metóxido sódico (0,053 g, 0,99 mmol) a una disolución de 5-cloro-3-fluoro-2-((1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidin-4-il)oxi)piridina (Ejemplo 77, 0,2 g, 0,49 mmol) en metanol (1 mL) en atmósfera de nitrógeno, y después se calentó a temperatura de reflujo durante 5 horas. La reacción se concentró y se diluyó con DCM y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto puro se purificó por cromatografía en columna, eluida con acetato de etilo/hexano al 0-70% para dar la 5-cloro-3-metoxi-2-((1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidin-4-il)oxi)piridina (0,11 g, 55% de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,66-1,77 (m, 2 H) 2,00-2,10 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,75-2,83 (m, 2 H) 3,26-3,33 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 4,95-5,03 (m, 1 H) 7,40-7,45 (m, 1 H) 7,67-7,70 (m, 1 H)

MS: ES⁺ 415

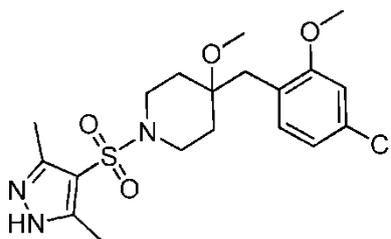
Ejemplo 85. 5-Cloro-2-((1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidin-4-il)oxi)-3-metoxipiridina

Preparado como se describe para el 5-cloro-3-metoxi-2-((1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidin-4-il)oxi)piridina (Ejemplo 84) a partir de 5-cloro-2-((1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidin-4-il)oxi)-3-fluoropiridina (preparada como se describe para la 5-cloro-3-fluoro-2-((1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidin-4-il)oxi)piridina (Ejemplo 77) usando cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonylo (Compuesto intermedio 3)).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,66-1,78 (m, 2 H) 2,03 (s ancho, 2 H) 2,27 (s ancho, 3 H) 2,37 (s ancho, 3 H) 2,79-2,89 (m, 2 H) 3,23-3,31 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,97-5,05 (m, 1 H) 7,41-7,44 (m, 1 H) 7,67-7,70 (m, 1 H) 13,09 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 401

10 Ejemplo 86. 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)-4-metoxipiperidina

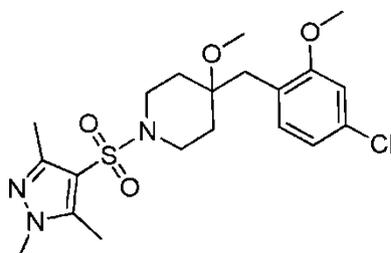


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonylo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-metoxipiperidina (Compuesto intermedio 33).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38-1,48 (m, 2 H) 1,67-1,75 (m, 2 H) 2,29 (s, 6 H) 2,39-2,48 (m, 2 H) 2,72 (s, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,26-3,31 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 6,91-6,95 (m, 1 H) 7,01-7,03 (m, 1 H) 7,07-7,12 (m, 1 H) 13,01 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 428

Ejemplo 87. 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-4-metoxi-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina

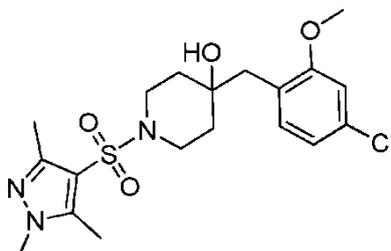


20 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonylo y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-metoxipiperidina (Compuesto intermedio 33).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37-1,48 (m, 2 H) 1,67-1,75 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,39-2,48 (m, 2 H) 2,72 (s, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,29 (s ancho, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 6,90-6,96 (m, 1 H) 7,00-7,05 (m, 1 H) 7,07-7,12 (m, 1 H)

MS: ES⁺ 442

Ejemplo 88. 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidin-4-ol

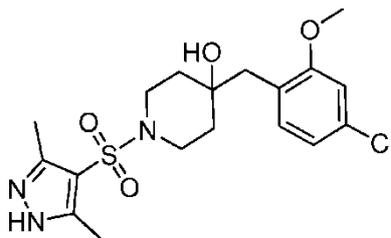


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-metoxibencil)piperidin-4-ol (Compuesto intermedio 34).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40-1,53 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,53-2,61 (m, 2 H) 2,65 (s, 2 H) 3,23-3,30 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 4,29 (s, 1 H) 6,89-6,94 (m, 1 H) 6,99-7,02 (m, 1 H) 7,13-7,18 (m, 1 H)

MS: ES⁺ 428

Ejemplo 89. 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol

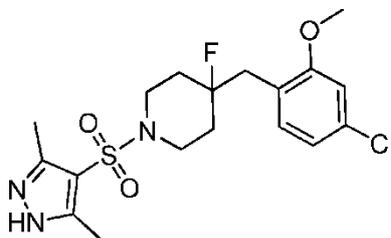


10 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-metoxibencil)piperidin-4-ol (Compuesto intermedio 34).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38-1,53 (m, 4 H) 2,29 (s, 6 H) 2,53-2,62 (m, 2 H) 2,65 (s, 2 H) 3,21-3,30 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,29 (s, 1 H) 6,89-6,94 (m, 1 H) 6,98-7,03 (m, 1 H) 7,14-7,19 (m, 1 H) 13,02 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 414

15 Ejemplo 90. 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina

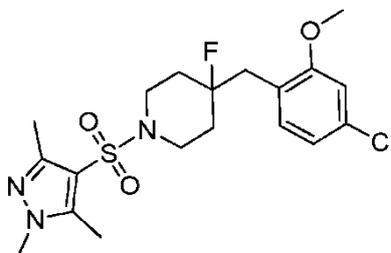


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-fluoropiperidina (Compuesto intermedio 35).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,61-1,71 (m, 1 H) 1,71-1,80 (m, 3 H) 2,30 (s, 6 H) 2,53-2,58 (m, 2 H) 2,86-2,95 (m, 2 H) 3,37-3,46 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 6,92-6,97 (m, 1 H) 7,03-7,07 (m, 1 H) 7,11-7,16 (m, 1 H) 12,92-13,02 (m, 1 H)

MS: ES⁺ 416

Ejemplo 91. 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-4-fluoro-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina

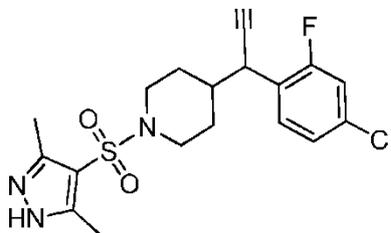


25 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-metoxibencil)-4-fluoropiperidina (Compuesto intermedio 35).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,61-1,70 (m, 1 H) 1,70-1,79 (m, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 2,39-2,48 (m, 2 H) 2,85-2,94 (m, 2 H) 3,38-3,46 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 6,93-6,98 (m, 1 H) 7,04-7,09 (m, 1 H) 7,10-7,15 (m, 1 H)

MS: ES⁺ 430

5 Ejemplo 92. 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-(1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)acetonitrilo

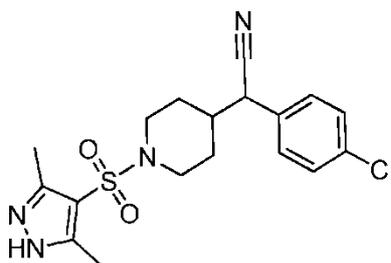


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)acetonitrilo (Compuesto intermedio 37).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37-1,44 (m, 1 H) 1,46-1,55 (m, 1 H) 1,83-1,91 (m, 1 H) 2,20-2,28 (m, 5 H) 2,33 (s, 5 H) 3,53-3,60 (m, 1 H) 3,61-3,68 (m, 1 H) 4,34-4,41 (m, 1 H) 7,37-7,41 (m, 1 H) 7,42-7,49 (m, 1 H) 7,54-7,59 (m, 1 H) 13,05 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 411

Ejemplo 93. 2-(4-Clorofenil)-2-(1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)acetonitrilo

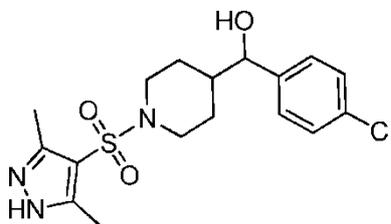


15 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 2-(4-clorofenil)-2-(piperidin-4-il)acetonitrilo (Compuesto intermedio 39).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20-1,41 (m, 2 H) 1,50-1,58 (m, 1 H) 1,75-1,92 (m, 2 H) 2,17-2,33 (m, 8 H) 3,53-3,68 (m, 2 H) 4,20-4,27 (m, 1 H) 7,33-7,38 (m, 2 H) 7,46-7,51 (m, 2 H) 13,03 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 393

Ejemplo 94. (4-Clorofenil)(1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol



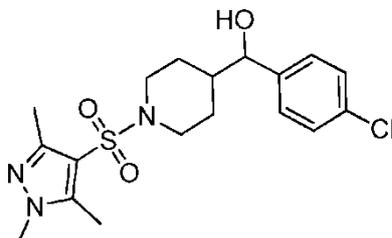
25 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de (4-clorofenil)(piperidin-4-il)metanol (Compuesto intermedio 42).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14-1,36 (m, 3 H) 1,36-1,51 (m, 1 H) 1,75-1,85 (m, 1 H) 2,09-2,38 (m, 8 H) 3,47-3,66 (m, 2 H) 4,24-4,33 (m, 1 H) 5,27-5,36 (m, 1 H) 7,23-7,31 (m, 2 H) 7,32-7,42 (m, 2 H) 13,00 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 384

30

Ejemplo 95. (4-Clorofenil)(1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol



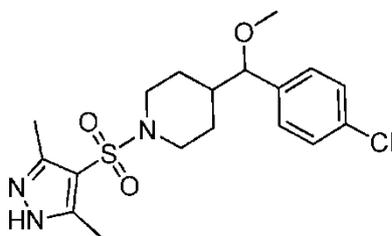
Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreto de (4-clorofenil)(piperidin-4-il)metanol (Compuesto intermedio 42).

5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16-1,35 (m, 3 H) 1,37-1,49 (m, 1 H) 1,74-1,84 (m, 1 H) 2,09-2,19 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 3,48-3,63 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 4,25-4,32 (m, 1 H) 5,27-5,33 (m, 1 H) 7,25-7,31 (m, 2 H) 7,33-7,39 (m, 2 H)

MS: ES⁺ 398

10 Ejemplo 96. 4-((4-Clorofenil)(metoxi)metil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina

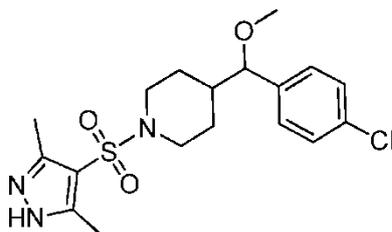


Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-((4-clorofenil)(metoxi)metil) piperidina (Compuesto intermedio 43).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12-1,30 (m, 3 H) 1,45-1,59 (m, 1 H) 1,90-1,98 (m, 1 H) 2,08-2,37 (m, 8 H) 3,07 (s, 3 H) 3,46-3,65 (m, 2 H) 3,88-3,95 (m, 1 H) 7,21-7,29 (m, 2 H) 7,37-7,45 (m, 2 H) 13,00 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 398

Ejemplo 97 4-((4-Clorofenil)(metoxi)metil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina, Enantiómero A

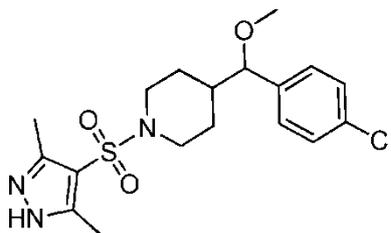


20 La 4-((4-clorofenil)(metoxi)metil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina (Ejemplo 96) se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Daicel AD-H (250 mm x 10 mm), eluyendo con MeOH al 14% para dar la 4-((4-clorofenil)(metoxi)metil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina, enantiómero A, como el primer pico que eluye. e.e. 100%

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12-1,30 (m, 3 H) 1,45-1,59 (m, 1 H) 1,90-1,98 (m, 1 H) 2,08-2,37 (m, 8 H) 3,07 (s, 3 H) 3,46-3,65 (m, 2 H) 3,88-3,95 (m, 1 H) 7,21-7,29 (m, 2 H) 7,37-7,45 (m, 2 H) 13,00 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 398

Ejemplo 98. 4-((4-Clorofenil)(metoxi)metil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina, Enantiómero B



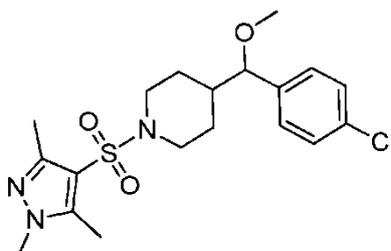
5 La 4-((4-Clorofenil)(metoxi)metil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina (Ejemplo 96) se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Daicel AD-H (250 mm x 10 mm), eluyendo con MeOH al 14% para dar la 4-((4-clorofenil)(metoxi)metil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina, enantiómero B, como el segundo pico que eluye.

e.e. 100%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12-1,30 (m, 3 H) 1,45-1,59 (m, 1 H) 1,90-1,98 (m, 1 H) 2,08-2,37 (m, 8 H) 3,07 (s, 3 H) 3,46-3,65 (m, 2 H) 3,88-3,95 (m, 1 H) 7,21-7,29 (m, 2 H) 7,37-7,45 (m, 2 H) 13,00 (s ancho, 1 H)

10 MS: ES⁺ 398

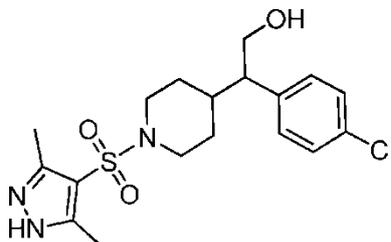
Ejemplo 99. 4-((4-Clorofenil)(metoxi)metil)-1-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina



15 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo y el hidrocloreuro de 4-((4-clorofenil)(metoxi)metil)piperidina (Compuesto intermedio 43).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10-1,30 (m, 3 H) 1,45-1,57 (m, 1 H) 1,86-1,98 (m, 1 H) 2,07-2,18 (m, 1 H) 2,19-2,23 (m, 4 H) 2,36 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 3,46-3,62 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,90-3,94 (m, 1 H) 7,22-7,28 (m, 2 H) 7,38-7,44 (m, 2 H) MS: ES⁺ 412

Ejemplo 100. 2-(4-Clorofenil)-2-(1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)etanol

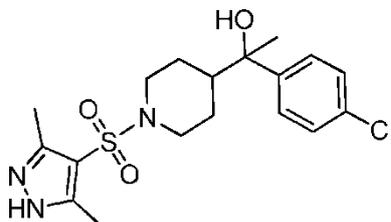


20 El hidrocloreuro de 2-(4-clorofenil)-2-(piperidin-4-il)etanol (Compuesto intermedio 45, 0,7 g, 2,1 mmol) se disolvió en HCl (al 12% en dioxano, 3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró a vacío y el producto bruto se trituró con éter dietílico para dar el hidrocloreuro de 2-(4-clorofenil)-2-(piperidin-4-il)etanol (0,4 g, 82%). El compuesto del título se preparó como se describe para el 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreuro de 2-(4-clorofenil)-2-(piperidin-4-il)etanol.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,93-1,06 (m, 1 H) 1,12-1,37 (m, 3 H) 1,54-1,67 (m, 1 H) 1,89-1,99 (m, 1 H) 2,06-2,15 (m, 1 H) 2,18-2,26 (m, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 3,44-3,51 (m, 1 H) 3,55-3,68 (m, 3 H) 4,50-4,55 (m, 1 H) 7,16-7,22 (m, 2 H) 7,28-7,35 (m, 2 H) 13,04 (s, 1 H)

30 MS: ES⁺ 398

Ejemplo 101. 1-(4-Clorofenil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidin-4-il)etanol



Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (3 M en éter) (3,09 mL, 9,26 mmol) a una disolución de 4-(4-clorobenzoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 40, 0,5 g, 1,544 mmol) en THF (10 mL) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 2 M y se repartió entre acetato de etilo y HCl 2 M. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron (separador de fases) y se concentraron a vacío para dar el 4-(1-(4-clorofenil)-1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,481 g, 1,415 mmol, 92% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. MS: ES- 338.

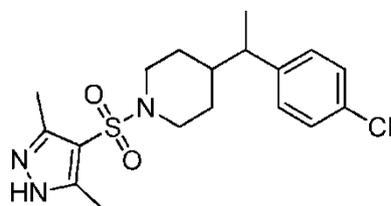
Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (0,309 mL, 1,236 mmol) a una disolución de 4-(1-(4-clorofenil)-1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,21 g, 0,618 mmol) en metanol (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el hidrocloreto de 1-(4-clorofenil)-1-(piperidin-4-il)etanol en forma de un sólido blanco (cuantitativo, MS: ES+ 240).

El compuesto del título se preparó como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonyl (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 1-(4-clorofenil)-1-(piperidin-4-il)etanol.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15-1,33 (m, 3 H) 1,37 (s, 3 H) 1,43-1,54 (m, 1 H) 1,66-1,77 (m, 1 H) 2,01-2,20 (m, 2 H) 2,27 (s, 6 H) 3,48-3,66 (m, 2 H) 4,95 (s, 1 H) 7,31-7,35 (m, 2 H) 7,36-7,41 (m, 2 H) 13,00 (s ancho, 1 H)

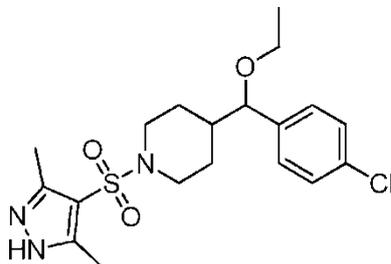
MS: ES⁺ 398

Ejemplo 102. 4-(1-(4-Clorofenil)etil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina



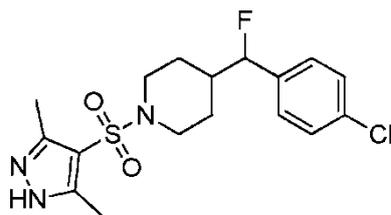
Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,963 g, 5,06 mmol) a una disolución de 4-(1-(4-clorofenil)-1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (descrito en la preparación del Ejemplo 101), (0,43 g, 1,265 mmol) en tolueno (15 mL) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió sulfato magnésico y la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y después se enfrió durante la noche. La reacción se inactivó con NaOH 2 M y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron (separador de fases) y se concentraron a vacío para dar el 4-metilbencenosulfonato de 4-(1-(4-clorofenil)etilideno)-piperidina bruto. Se añadió trietilamina (0,386 mL, 2,77 mmol) a una suspensión del 4-metilbencenosulfonato de 4-(1-(4-clorofenil)etilideno)piperidina bruto (0,364 g, 0,924 mmol) y cloruro de 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonyl (Compuesto intermedio 3, 0,216 g, 1,109 mmol) en diclorometano (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice, se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo al 0-100%, después por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) para dar la 4-(1-(4-clorofenil)etilideno)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina. Esta se recogió en un matraz con óxido de platino (IV) (3,47 mg, 0,015 mmol) y se extrajo el aire y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadieron etanol (0,5 mL) y acetato de etilo (0,5 mL) con vacío, después la suspensión se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) para dar la 4-(1-(4-clorofenil)etil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina (0,024 g, 0,063 mmol, 41,2% de rendimiento) en forma de una espuma blanca.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97-1,09 (m, 1 H) 1,11-1,22 (m, 4 H) 1,27-1,43 (m, 2 H) 1,84-1,92 (m, 1 H) 2,06-2,15 (m, 1 H) 2,16-2,25 (m, 1 H) 2,26-2,31 (m, 7 H) 3,45-3,66 (m, 2 H) 7,16-7,21 (m, 2 H) 7,30-7,34 (m, 2 H) 12,99 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 382Ejemplo 104. 4-((4-Clorofenil)(etoxi)metil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina

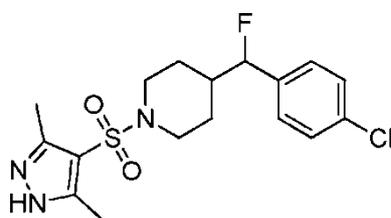
5 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreuro de 4-((4-clorofenil)(etoxi)metil)piperidina (Compuesto intermedio 46).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01-1,10 (m, 3 H) 1,16-1,30 (m, 3 H) 1,49 (s ancho, 1 H) 1,90-1,97 (m, 1 H) 2,10-2,24 (m, 2 H) 2,24-2,31 (m, 6 H) 3,18-3,26 (m, 2 H) 3,48-3,63 (m, 2 H) 3,99-4,04 (m, 1 H) 7,23-7,28 (m, 2 H) 7,37-7,43 (m, 2 H) 13,00 (s ancho, 1 H)

10 MS: ES⁺ 412Ejemplo 105. 4-((4-Clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina

15 Preparado como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreuro de 4-((4-clorofenil)fluorometil)piperidina (Compuesto intermedio 47).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22-1,41 (m, 3 H) 1,79-1,91 (m, 2 H) 2,17-2,25 (m, 1 H) 2,29 (s, 7 H) 3,52-3,67 (m, 2 H) 5,23-5,41 (m, 1 H) 7,32-7,38 (m, 2 H) 7,43-7,49 (m, 2 H) 13,0 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 386Ejemplo 106. 4-((4-Clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina, Enantiómero A

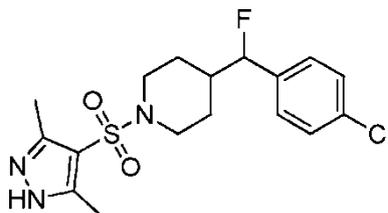
20 La 4-((4-clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina (Ejemplo 105) se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Chiralpak AD 20 x 250 mm 5 μm eluyendo con metanol al 20% para dar la 4-((4-clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina, enantiómero A, como el primer pico que eluye.

25 e.e. 97,9%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22-1,41 (m, 3 H) 1,79-1,91 (m, 2 H) 2,17-2,25 (m, 1 H) 2,29 (s, 7 H) 3,52-3,67 (m, 2 H) 5,23-5,41 (m, 1 H) 7,32-7,38 (m, 2 H) 7,43-7,49 (m, 2 H) 13,0 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 386

Ejemplo 107. 4-((4-Clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina, enantiómero B



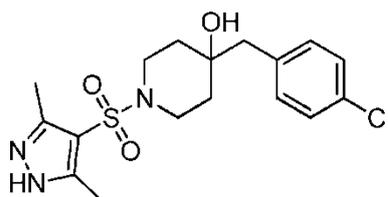
La 4-((4-clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina (Ejemplo 105) se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Chiralpak AD 20 x 250 mm 5 μ m eluyendo con metanol al 20% para dar la 4-((4-clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina, enantiómero B, como el segundo pico que eluye.

e.e. 98,1%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,22-1,41 (m, 3 H) 1,79-1,91 (m, 2 H) 2,17-2,25 (m, 1 H) 2,29 (s, 7 H) 3,52-3,67 (m, 2 H) 5,23-5,41 (m, 1 H) 7,32-7,38 (m, 2 H) 7,43-7,49 (m, 2 H) 13,0 (s ancho, 1 H)

MS: ES+ 386

Ejemplo 108. 4-(4-Clorobencil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidin-4-ol

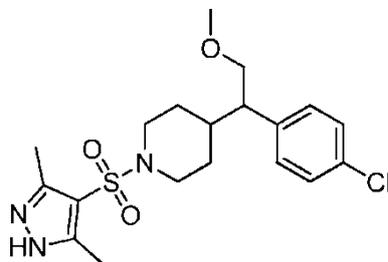


El 4-(4-clorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se preparó como se describe para el 4-(3,4-diclorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 22). Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (0,609 mL, 2,437 mmol) a una disolución de 4-(4-clorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,767 mmol) en metanol (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el hidrocloreto de 4-(4-clorobencil)piperidin-4-ol (cuantitativo). El compuesto del título se preparó como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[[1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonyl (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(4-clorobencil)piperidin-4-ol.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36-1,45 (m, 2 H) 1,46-1,60 (m, 2 H) 2,29 (s ancho, 6 H) 2,51-2,58 (m, 2 H) 2,65 (s, 2 H) 3,31-3,37 (m, 2 H) 4,33 (s, 1 H) 7,17-7,25 (m, 2 H) 7,27-7,34 (m, 2 H) 13,02 (s ancho, 1 H)

MS: ES+ 384

Ejemplo 109. 4-(1-(4-Clorofenil)-2-metoxietil)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)piperidina



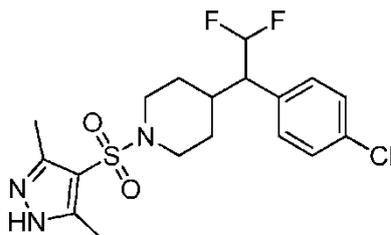
Se añadió hidruro sódico (0,046 g, 1,94 mmol) a una disolución de 4-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 45, 0,6 g, 1,76 mmol) en THF (15 mL). La reacción se calentó a 60-65°C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron yoduro de metilo (0,276 g, 1,94 mmol) y HMPA (0,3 mL) y la reacción se calentó a reflujo durante 15 horas. La reacción se inactivó con hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice eluida con acetato de etilo/n-hexano al 0-70% para dar el 4-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 g, 56%). Este se recogió en dioxano (1 mL), se trató con HCl/dioxano (7 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a vacío y se trituró con éter dietílico para dar el hidrocloreto de 4-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)piperidina (0,2 g, 80%). El compuesto del título se preparó como se describe para la 4-(3,4-

diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxi-etil)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95-1,10 (m, 1 H) 1,15-1,36 (m, 3 H) 1,51-1,64 (m, 1 H) 1,85-1,94 (m, 1 H) 2,06-2,15 (m, 1 H) 2,23 (s ancho, 3 H) 2,32 (s ancho, 3 H) 2,58-2,70 (m, 1 H) 3,15 (s, 3 H) 3,44-3,51 (m, 1 H) 3,51-3,56 (m, 2 H) 3,57-3,64 (m, 1 H) 7,17-7,23 (m, 2 H) 7,30-7,35 (m, 2 H) 13,03 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 412

Ejemplo 111. 4-(1-(4-Clorofenil)-2,2-difluoroetil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina



Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,242 mL, 1,835 mmol) a una disolución de 4-(1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 44, 0,31 g, 0,918 mmol) en DCM (5 mL) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C. La reacción se agitó a -78°C durante 2 horas, después se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una porción adicional de trifluoruro de dietilaminoazufre (0,242 mL, 1,835 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (separador de fases) y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluida con acetato de etilo/éter de petróleo al 0-20% para dar el 4-(1-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,09 g, 0,250 mmol, 27,3% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (0,125 mL, 0,500 mmol) a una disolución de 4-(1-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,09 g, 0,250 mmol) en metanol (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el hidrocloreto de 4-(1-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetil)piperidina (cuantitativo) en forma de un aceite incoloro que se usó sin más purificación. El compuesto del título se preparó como se describe para la 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina (Ejemplo 1) a partir de cloruro de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (Compuesto intermedio 3) y el hidrocloreto de 4-(1-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetil)piperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01-1,15 (m, 1 H) 1,26-1,40 (m, 2 H) 1,77-1,90 (m, 1 H) 1,94-2,04 (m, 1 H) 2,13-2,22 (m, 1 H) 2,28 (s, 7 H) 2,96-3,10 (m, 1 H) 3,44-3,65 (m, 2 H) 6,22-6,55 (m, 1 H) 7,24-7,30 (m, 2 H) 7,38-7,43 (m, 2 H) 13,02 (s ancho, 1 H)

MS: ES⁺ 418

3. Ensayo biológico

Los antagonistas del receptor de procinetina 1 (PKR1) se pueden evaluar funcionalmente midiendo el cambio en los niveles de calcio intracelular inducidos por el aumento mediado por Gq de los niveles de inositol-trifosfato (IP3). La capacidad de un compuesto para bloquear la liberación intracelular de calcio mediada por PK1 en células RBL2H3 que expresan receptores PKR1 humanos se determina como una medición de la actividad antagonista del compuesto *in vitro*.

Se siembran aproximadamente 10.000 células por pocillo de ensayo en medio de cultivo normal en una placa de 384 pocillos (Corning). Veinticuatro horas después de la siembra, las células se cargan con colorante fluorescente sensible al calcio sustituyendo el medio de cultivo por tampón de ensayo (1x disolución salina tamponada de Hanks, HEPES 25 mM, BSA (albúmina de suero bovino) exento de ácidos grasos al 0,1% en p/v, pH 7,4) que contenía probenecid 1 mM y 1x Reactivo Calcium 5 (Molecular Devices). Las células se incuban a 37°C durante 1 hora para dejar que absorban el colorante.

Para el ensayo de la actividad antagonista, los compuestos de ensayo en un intervalo de concentración final entre 0,32 nM-10 μM (diluido en tampón de ensayo) se añaden a los pocillos de ensayo y se dejan incubar durante 10 minutos antes de estimulación con PK1. Después de incubación con los compuestos de ensayo, la placa de ensayo se pone en un FLIPR Tetra (Molecular Devices) y se añade PK1 (diluido en tampón de ensayo a la concentración de CE80 determinada (final). Los cambios dependientes de ligando en los niveles de calcio intracelular se determinan midiendo cambios en la fluorescencia del colorante a 525 nM después de excitación a 485 nM. Las lecturas de los pocillos que no contienen antagonista, permiten representar las curvas de porcentaje de inhibición usando el algoritmo de ajuste de 4 parámetros y se calculan los valores de CI50 para cada compuesto de ensayo.

ES 2 671 629 T3

Resultados

Compuesto de ejemplo nº	Cl ₅₀ media (µM)	Compuesto de ejemplo nº	Cl ₅₀ media (µM)
1	1,4	2	1
3	1,4	4	0,82
5	0,53	6	2,2
7	7,3	8	1,45
9	2,3	10	1,7
11	0,86	12	4,7
13	0,79	14	0,47
15	2,9	16	4,6
17	3,6	18	7
19	5,6	20	3,6
21	2,1	22	1,18
23	0,22	24	1,5
25	1,3	26	1,7
27	5,6	28	0,32
29	1,1	30	0,51
31	0,31	32	3,4
33	0,44	34	0,24
35	1,1	36	1,1
37	7,4	38	3,2
39	0,21	40	0,21
41	5,9	42	5,9
43	6,3	44	5,1
45	1,4	46	1
47	1,9	48	3,8
49	1	50	2,1
51	1,5	52	2,7
53	0,9	54	5,2
55	0,52	56	0,95
57	1,6	58	2,4
59	2,4	60	0,9
61	1,08	62	0,68
63	0,64	64	0,89
65	0,94	68	2,02
69	6,47	70	8,62
72	0,44	73	0,20
74	0,17	75	6,98
76	3,73	77	3,19
79	0,05	80	0,81
81	0,67	83	0,73
84	0,72	85	1,23
86	4,60	87	5,88
88	0,20	89	0,41
90	0,17	91	0,14
92	1,85	93	0,61
94	1,74	95	0,71
96	0,08	97	4,62
98	0,16	99	0,06
100	9,42	101	2,38

Compuesto de ejemplo n°	CI ₅₀ media (µM)	Compuesto de ejemplo n°	CI ₅₀ media (µM)
102	0,47	104	0,72
105	0,41	106	4,00
107	0,31	108	1,64
109	1,86	111	0,34

Los compuestos ensayados anteriores presentan valores de CI₅₀ significativamente menores de 10 µM, mostrando los compuestos más potentes actividad antagonista en el receptor de procineticina con valores de CI₅₀ < 1 µM. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en la prevención o tratamiento de afecciones en las que está implicada la modulación del receptor de procineticina.

5

Además, los compuestos de la presente invención tienen perfiles farmacológicos y/o toxicológicos ventajosos de diferentes formas cuando se ensayan en una variedad de ensayos convencionales para dichos parámetros. Por ejemplo, los compuestos de la invención presentan una o más propiedades potencialmente útiles para usar in vivo, cuando se caracterizan por ensayos farmacológicos y/o toxicológicos que incluyen: interacción de hERG (que es una indicación de la potencial cardiotoxicidad y mide los efectos de los compuestos en el gen relacionado con ether-a-go-go humano, usando por ejemplo la plataforma PatchXpress 7000A); interacciones de CypP₄₅₀ (que se pueden medir de acuerdo con el anteproyecto de directrices de la FDA para los estudios de interacciones de fármacos (diseño de estudio, análisis de datos e implicaciones para la dosificación y etiquetado) (Sep. 2006), véase www.fda.gov); fototoxicidad (por ejemplo, usando un protocolo de acuerdo con los detalles del ensayo indicado en las directrices de la OECD para el ensayo de productos químicos: 432, Ensayo de fototoxicidad in vitro 3T3 por captación de rojo neutro, Abril 2004); determinación de parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, por seguimiento in vivo de la dosificación por múltiples vías, determinándose las concentraciones plasmáticas de los compuestos a partir de muestras de sangre venosa usando un protocolo de LC-MS/MS); y una ocupación de receptor in vivo (determinada, por ejemplo, usando protocolos basados en Medhurst et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007, 321, 1032). Estos ensayos convencionales para la caracterización de moléculas fármaco son bien conocidos para el experto en la técnica.

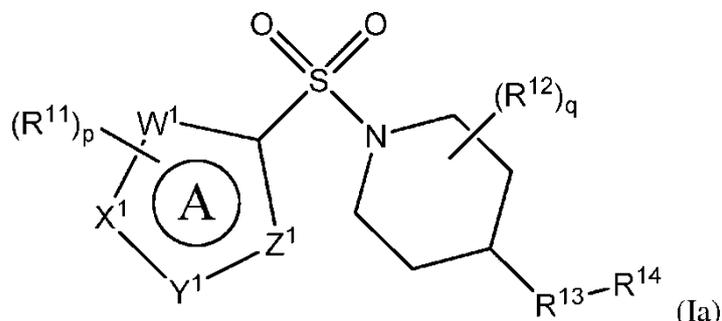
10

15

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



en donde

- 5 W^1 , X^1 , Y^1 y Z^1 representan cada uno independientemente N, NH o CH, en donde al menos dos de W^1 , X^1 , Y^1 y Z^1 representan N o NH;
- p es 0, 1, 2 o 3;
- cada R^{11} representa independientemente halógeno, ciano, alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)-carbonilo, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con carboxilo o (alcoxi C_1-C_6)-carbonilo;
- 10 q es 0, 1, 2, 3 o 4;
- cada R^{12} representa independientemente halógeno, ciano, carboxilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_6)-carbonilo, (alcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6) o un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 9 miembros;
- 15 R^{13} representa un átomo de oxígeno o un grupo $C=O$, NR^{15} o $CR^{16}R^{17}$, con la condición de que (i) cuando R^{13} representa CO o NH y el anillo A representa pirazol-4-ilo o imidazol-4-ilo, entonces p debe ser 3 y R^{14} representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo sustituido, y (ii) cuando R^{13} representa CH_2 y el anillo A representa pirazol-4-ilo o imidazol-4-ilo, entonces o bien p es 3, o, p es 2 y q es al menos 1;
- R^{15} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ;
- 20 R^{16} y R^{17} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o ciano, carboxilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_6)-carbonilo, (alcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6) o un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 9 miembros;
- 25 R^{14} representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo, estando el propio sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)-carbonilo, (alquil C_1-C_6)-carbonilo, (alcoxi C_1-C_6)-carbonilo, amino, $-CON(R^{18})_2$, (alquil C_1-C_6)amino, di-(alquil C_1-C_6)amino, cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o (cicloalquil C_3-C_6)-metilo; y
- cada R^{18} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ; pero excluyendo los siguientes compuestos:
- 30 1) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-metilfenoxi)piperidina,
- 2) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-fluorofenoxi)piperidina,
- 3) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-metoxifenoxi)piperidina,
- 4) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-fenoxipiperidina,
- 5) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(3-etilfenoxi)piperidina,
- 35 6) 4-fenoxi-1-(1*H*-pirazol-4-ilsulfonil)piperidina,
- 7) 4-(3-clorofenoxi)-1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
- 8) 1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil(4-metoxifenil)metanona,
- 9) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(2-metilfenoxi)piperidina,

- 10) 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinametanol,
 11) éster etílico del ácido 1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-[(4-metoxifenil)metil]-4-piperidinacarboxílico,
 12) 4-[[1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil]oxi]benzonitrilo,
 13) N-(2-metilfenil)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinaamina,
 5 14) 1-[[1-(difluorometil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]-4-(4-fluorofenoxi)piperidina,
 15) 4-(3-fluorofenoxi)-1-[(3-metil-1-propil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 16) 1-[[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]-4-(2-fluorofenoxi)piperidina,
 17) 1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(fenilmetil)piperidina,
 18) 1-[[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]-4-(fenilmetil)piperidina,
 10 19) 1-[(1-etil-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(fenilmetil)piperidina,
 20) (4-(4-Metoxibencil)-1-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol,
 21) (4-(4-Clorobencil)-1-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol,
 22) 1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-[(4-metoxifenil)metil]-4-piperidinametanol,
 23) 4-(fenilmetil)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 15 24) [1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil](4-fluorofenil)metanona,
 25) 1-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-4-(2-naftaleniloxi)piperidina,
 26) 4-((fenil)(metoxi)metil)-1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina, y
 27) 4-(fenilmetil)-1-(1*H*-imidazol-5-ilsulfonil)piperidina.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde p es 2 o 3.
- 20 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde cada R¹¹ representa independientemente halógeno, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde q es 0 o 1.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde cada R¹² representa independientemente halógeno ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo o (alcoxi C₁-C₆)-
 25 (alquilo C₁-C₆).
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹³ representa un átomo de oxígeno.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹³ representa NR¹⁵.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹³ representa CR¹⁶R¹⁷.
9. Un compuesto según la reivindicación 8, en donde R¹⁶ y R¹⁷ representa cada uno independientemente un átomo
 30 de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R¹⁴ representa un sistema de anillo de fenilo, piridinilo o naftilo, estando el propio sistema de anillo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆.
11. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:
- 35 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-[4-(Trifluorometoxi)fenoxi]-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-(4-Metilfenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-(4-Clorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,

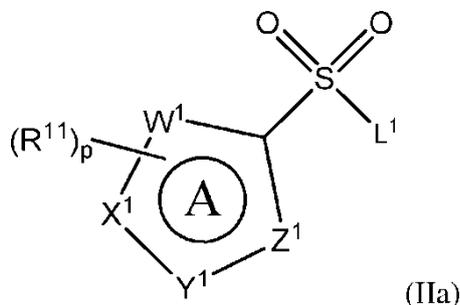
- 4-(3-Clorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-({1-[(1,3,5-Trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il}oxi)benzonnitrilo,
 4-(4-Clorofenoxi)-1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 1-[(1-Etil-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-metilfenoxi)piperidina,
 5 1-[[1,5-Dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]-4-(4-metilfenoxi)piperidina,
 1-[(5-Cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-metilfenoxi)piperidina,
 4-[4-(Trifluorometil)fenoxi]-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-(4-Bromo-2-fluorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 10 1-[(5-Cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(4-clorofenoxi)piperidina,
 4-(4-Clorofenoxi)-1-[[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]piperidina,
 4-(3-Metoxifenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-(4-Metoxifenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-Fenoxi-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 15 4-(4-Fluorofenoxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-(4-Clorofenoxi)-3-metil-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-(Naftalen-2-iloxi)-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-(4-Clorofenoxi)-2-metil-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 20 1-[(5-Cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(2,4-diclorofenoxi)piperidina,
 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-{1,3-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il}sulfonil]piperidina,
 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[(3,5-dietil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]piperidina,
 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-[[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]sulfonil]piperidina,
 25 4-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 5-Cloro-2-[[1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil]piperidin-4-il]oxi)benzonnitrilo,
 1-[(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina,
 1-[(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-(naftalen-2-iloxi)piperidina,
 5-Cloro-2-[[1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil]piperidin-4-il]oxi)benzonnitrilo,
 30 4-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)-1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 4-(2,4-Diclorofenoxi)-1-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-sulfonil)piperidina,
 4-(4-Clorofenoxi)-1-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-sulfonil)piperidina,
 1-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)-4-(2,6-dimetilfenoxi)piperidina,
 4-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 35 4-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 1-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)-4-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidina,
 4-(3,5-Difluoro-4-metoxifenoxi)-1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,

- 4-(3-Fluoro-4-metoxifenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 4-(3,5-Difluoro-4-metoxifenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 5 4-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidina,
 5-Cloro-2-((1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)oxi)piridina,
 (4-Clorofenil)(1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanona,
 (3,4-Diclorofenil)(1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanona,
 N-(4-Clorofenil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-amina,
 10 N-(3,4-Diclorofenil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-amina,
 4-Cloro-N-[[1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]anilina,
 3,4-Dicloro-N-[[1-(trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]anilina,
 4-(4-Clorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(3,4-Diclorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 15 4-(4-Clorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 4-(4-Clorobencil)-4-metoxi-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(2,4-Diclorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 4-(4-Clorobencil)-4-(metoximetil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Clorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carboxilato de etilo,
 20 4-(4-Bromobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carboxilato de etilo,
 4-(4-Bromobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carboxilato de etilo,
 4-(4-Clorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carbonitrilo,
 4-(2,4-Diclorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina-4-carbonitrilo,
 1-((5-Cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-(4-clorobencil)piperidina,
 25 4-(3,4-Diclorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 4-(3,4-Diclorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 4-(4-Cloro-3-fluorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 30 4-(4-Cloro-2-fluorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 1-((3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-(2-fluorofenoxi)piperidina,
 5-Cloro-3-fluoro-2-((1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)oxi)piridina,
 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-2-fluorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina,
 35 4-(4-Cloro-2-fluorobencil)-4-fluoro-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-2-fluorobencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 5-Cloro-3-metoxi-2-((1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)oxi)piridina,

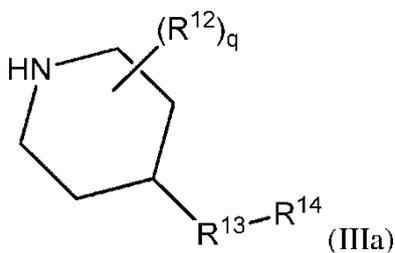
- 5-Cloro-2-((1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)oxi)-3-metoxipiridina,
 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-metoxipiperidina,
 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-4-metoxi-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 5 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina,
 4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-4-fluoro-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-(1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)acetonitrilo,
 2-(4-Clorofenil)-2-(1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)acetonitrilo,
 10 (4-Clorofenil)(1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol,
 (4-Clorofenil)(1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol,
 4-((4-Clorofenil)(metoxi)metil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-((4-Clorofenil)(metoxi)metil)-1-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 2-(4-Clorofenil)-2-(1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)etanol,
 15 1-(4-Clorofenil)-1-(1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)etanol,
 4-(1-(4-Clorofenil)etil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-((4-Clorofenil)(etoxi)metil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-((4-Clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(4-Clorobencil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
 20 4-(1-(4-Clorofenil)-2-metoxietil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 4-(1-(4-Clorofenil)-2,2-difluoroetil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina,
 y sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.
12. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es una mezcla racémica del enantiómero R y S de la 4-((4-clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 25
13. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es una mezcla del enantiómero R y S de la 4-((4-clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
14. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es el enantiómero R de la 4-((4-clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 30
15. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es el enantiómero S de la 4-((4-clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 35 16. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es una mezcla racémica del enantiómero R y S de la 4-((4-clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina.
17. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es una mezcla del enantiómero R y S de la 4-((4-clorofenil) fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina.
18. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es el enantiómero R de la 4-((4-clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina.
 40
19. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es el enantiómero S de la 4-((4-clorofenil)fluorometil)-1-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)piperidina.

20. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) como se define en la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

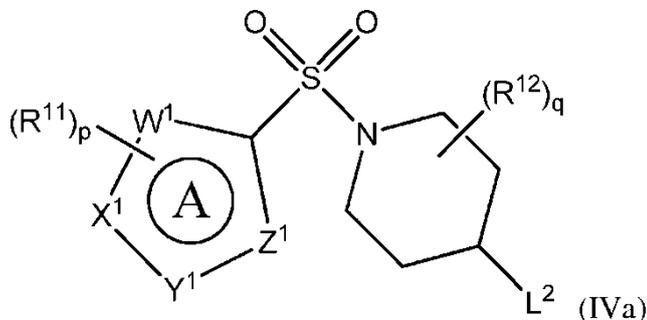


5 en donde L¹ representa un grupo lábil y p, W¹, X¹, Y¹, Z¹ y R¹¹ son como se definen en la fórmula (Ia), con un compuesto de fórmula



o una de sus sales adecuadas, en donde q, R¹², R¹³ y R¹⁴ son como se definen en la fórmula (Ia); o

(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



10 en donde L² representa un grupo lábil y p, q, W¹, X¹, Y¹, Z¹, R¹¹ y R¹² son como se definen en la fórmula (Ia), con un compuesto de fórmula L³-R¹³-R¹⁴ (Va) en donde L³ representa un grupo lábil y R¹³ y R¹⁴ son como se definen en la fórmula (Ia);

y opcionalmente después llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

15 - convertir un compuesto de fórmula (Ia) en otro compuesto de fórmula (Ia)

- eliminar cualesquiera grupos protectores

- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más de otros agentes terapéuticos.

22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por una procinética.

23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para usar en el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastornos cognitivos o dolor.

25 24. Un compuesto según la reivindicación 23, para usar en el tratamiento del dolor.

25. Un kit que comprende una preparación de un primer principio activo que es un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y una preparación de un segundo principio activo que es carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona o litio, e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las preparaciones a un paciente que lo necesite.

5