

AS: 04.399



REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**SOLICITUD DE
DE
IN**



00 63481

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 20063481 00000700

Folios: 171

Fecha (AMD): 2006-08-24 17:31:30

Tramite : 202 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

AstraZeneca UK Limited

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Inglaterra

Departamento o Estado

Ciudad

Londres

Dirección

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Stephen Thom, Andrew Baxter, Nicholas Kindon, Thomas

McInally, Brian Springhorpe, Matthew Perry, David

Dirección y Domicilio

Harden, Richard Evans, David Marriott

Londres, Reino Unido (Respectivamente)

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención COMPUESTOS SUSTITUIDOS DE PIPERIDINA, PROCESOS PARA SU

PREPARACION, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS

CONTIENEN Y SU UTILIZACION

PRIORIDAD REIVINDICADA
BAJO EL CONVENIO DE PARIS

SI ☒

NO ☐

(33) País SE

(32) Fecha 99-08-24

(31) No. Solicitud 9902987-8

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K³¹/435.⑦

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Suministrar compuestos sustituidos de piperidina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su utilización en terapia.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C

☐

Recibo de la tasa respectiva \$345.000 y \$263.000 (Recibos Nos.99-26,655 y 49,938)

☒

Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)

☐

Traducción oficial

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☐

Extracto para resumen o para publicación según formato

☐

Arte final 12 x 12 cms

☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD


FIRMA DEL APODERADO

Agosto 22, 2000
CPB/hsr.

CC. 170.322 de Btá TP. No.1003 del C.S.J.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 49,938
FECHA : AGOSTO 10 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00063481 00000000 Folios: 171
Fecha (AMD): 2000-08-24 17:31:38
Trasite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
RAMIRO CASTRO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2798374	832,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
526 50005-01-01 SOLICITUDES	9 POR PALABRA ADICIONAL (A PARTIR D	263,000.00
	TOTAL :	263,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 26,655
FECHA : MAYO 20 DE 1999

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00063481 00000000 Folios: 171
Fecha (AMD): 2000-05-24 17:31:38
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	674033	20/05/1999	7,119,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	5 TRAMITES DE SOL. DE MODELO DE UTI	345,000.00
	TOTAL :	\$ 345,000.00

SON: TRESCIENTOS CUARENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE



263.
608

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

La presente invención se relaciona con compuestos sustituidos de piperidina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su utilización en terapia.

Las quimioquinas juegan un papel importante en respuestas inmunes e inflamatorias en varias enfermedades y desórdenes, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y arteriosclerosis. Estas pequeñas moléculas secretadas son una superfamilia creciente de 8 a 14 kDa de proteínas caracterizada por un motivo conservado de cuatro cisteínas. La superfamilia de quimioquina puede dividirse en dos grupos principales que exhiben motivos característicos estructurales, de familias Cys-X-Cys (C-X-C) y Cys-Cys (C-C). Estas se distinguen sobre la base de una inserción sencilla de aminoácidos entre el par próximo NH de residuos de cisteína y similitud de secuencia.

Las quimioquinas C-X-C incluyen varios potentes quimioatrayentes y activadores de neutrófilos tales como interleukin-8 (IL-8) y péptido 2 (NAP-2) activador de neutrófilos.

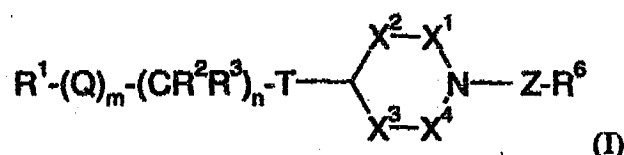
Las quimioquinas C-C incluyen potentes quimioatrayentes de monocitos y linfocitos pero no neutrófilos tales como proteínas humanas monocitos quimiotácticas 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Reguladas en la Activación, Normal T Expresada y Secretada), eotaxina y las proteínas inflamatorias macrófagas 1α y 1β (MIP- 1α y MIP- 1β).

Estudios han demostrado que las acciones de las quimioquinas son mediadas por subfamilias de receptores G acoplados a proteína, entre los cuales están los receptores designados CCRL, CCR2, CCR2A, CCR2B,

2 26
6

CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 y CXCR4. Estos receptores representan buenos objetivos para el desarrollo de drogas puesto que los agentes que modulan estos receptores pueden ser útiles en el tratamiento de desórdenes y enfermedades tales como aquellos mencionados arriba.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



donde

Z es $CR^4R^5C(O)$ o $CR^4R^5-Z^1$;

Z^1 es C_{1-4} alquileo (tal como CH_2), C_{2-4} alquilenilo (tal como $CH=CH$) o $C(O)NH$;

R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de ciano, hidroxilo, C_1-C_6 alcoxi (tal como metoxi o etoxi), C_1-C_6 alquiltio (tal como metiltio), C_{3-7} cicloalquilo (tal como ciclopropilo), C_1-C_6 alcoxicarbonilo (tal como metoxicarbonilo) y fenilo (él mismo opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo (tal como CF_3), fenilo(C_1-C_6 alquilo) (tal como bencilo), C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, SO_2 (C_1-C_6 alquilo), $C(O)NH_2$, carboxi o C_1-C_6 alcoxicarbonilo); o

R^1 representa C_2-C_6 alqueniilo opcionalmente sustituido por fenilo (él mismo opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, fenilo(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alcoxi, C_1-

A-7
7

C₆ haloalcoxi, SO₂(C₁-C₆ alquilo), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcoxicarbonilo); o

R¹ representa un sistema de anillo de 3 a 14 miembros saturado o no saturado que comprende opcionalmente hasta dos átomos de carbono en el anillo que forman grupos carbonilo y que opcionalmente comprende adicionalmente hasta 4 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema de anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: halógeno, ciano, nitro, oxo, hidroxilo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi (C₁-C₆ alquilo), C₃-C₇ cicloalquilo (C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alquiltio (C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alquilcarboniloxi (C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alquiloSO₂ (C₁-C₆ alquilo), arilo (C₁-C₆ alquilo), heterociclilo (C₁-C₆ alquilo), ariloSO₂ (C₁-C₆ alquilo), heterocicliloSO₂ (C₁-C₆ alquilo), arilo(C₁-C₆ alquilo)SO₂, heterociclilo (C₁-C₆ alquilo)SO₂, C₂-C₆ alquenilo, C₁-C₆ alcoxi, carboxi sustituido C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ hidroxialcoxi, C₁-C₆ alquilcarboxi sustituido C₁-C₆ alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, C₁-C₆ alquiltio, C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₆ alquiltio), C₃-C₆ alquinitio, C₁-C₆ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ haloalquilcarbonilamino, SO₃H, -NR⁷R⁸, -C(O)NR²³R²⁴, SO₂(C₁-C₆ alquilo), SO₂NR¹⁸R¹⁹, SO₂R²⁰, R²⁵C(O), carboxilo, C₁-C₆ alcoxicarbonilo, arilo y heterociclilo; donde las anteriores fracciones arilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidas por uno o más de halógeno, oxo, hidroxi, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, fenilo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, SO₂(C₁-C₆ alquilo), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcoxicarbonilo;

m es 0 o 1;

Q representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NR⁹, C(O), C(O)NR⁹ o NR⁹C(O); n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 teniendo en cuenta que cuando n es 0, entonces m es 0;

cada R^2 y R^3 representa independientemente un átomo de hidrógeno un grupo C_1-C_4 alquilo, o $(CR^2R^3)_n$ representa C_3-C_7 cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_1-C_4 alquilo;

T representa un grupo NR^{10} , $C(O)NR^{10}$, $NR^{11}C(O)NR^{10}$ o $C(O)NR^{10}NR^{11}$;

X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son, independientemente, CH_2 , CHR^{12} {donde cada R^{12} es independientemente, C_1-C_4 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo(C_1-C_4 alquilo)} o $C=O$; o, cuando son CHR^{12} , los grupos R^{12} de X^1 y X^3 o X^4 , o, X^2 y X^3 o X^4 se unen para formar una cadena de dos o tres átomos que es CH_2CH_2 , CH_2OCH_2 o CH_2SCH_2 ; teniendo en cuenta siempre que por lo menos dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son CH_2 ;

R^4 y R^5 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_4 ;

R^6 es arilo o heterociclilo, ambos opcionalmente sustituidos por uno o más de: halógeno, ciano, nitro, oxo, hidroxilo, C_1-C_8 alquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6 alquilo), C_3-C_7 cicloalquilo(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alquiltio(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alquilcarboniloxi(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alquilo SO_2 (C_1-C_6 alquilo), arilo(C_1-C_6 alquilo), heterociclilo(C_1-C_6 alquilo), arilo SO_2 (C_1-C_6 alquilo), heterociclilo SO_2 (C_1-C_6 alquilo), arilo(C_1-C_6 alquilo) SO_2 , heterociclilo(C_1-C_6 alquilo) SO_2 , C_2-C_6 alquenilo, C_1-C_6 alcoxi, carboxi sustituido C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 hidroxialcoxi, C_1-C_6 alquilcarboxi sustituido C_1-C_6 alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, C_1-C_6 alquiltio, C_3-C_7 cicloalquilo(C_1-C_6 alquiltio), C_3-C_6 alquinitio, C_1-C_6 alquilcarbonilamino, C_1-C_6 haloalquilcarbonilamino, SO_3H , $-NR^{16}R^{17}$, $-C(O)NR^{21}R^{22}$, $SO_2(C_1-C_6$ alquilo), $SO_2NR^{13}R^{14}$, SO_2R^{15} , $R^{26}C(O)$, carboxilo, C_1-C_6 alcoxicarbonilo, arilo y heterociclilo; donde las anteriores fracciones arilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidas por uno o más of halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, fenilo(C_1-

9429

C₆ alquilo), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, SO₂(C₁-C₆ alquilo), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcoxicarbonilo;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁴, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²², R²³ y R²⁴ son, independientemente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₃-C₇ cicloalquilo, C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₄ alquilo) o fenilo(C₁-C₆ alquilo); y,

R¹⁵ y R²⁰ son, independientemente, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₄ alquilo) o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por fenilo;

R²⁵ y R²⁶ son, independientemente, C₁-C₆ alquilo o fenilo (opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, fenilo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, SO₂(C₁-C₆ alquilo), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcoxicarbonilo); o una sal de él farmacéuticamente aceptable, o un solvato de él, o un solvato de una sal de él;

teniendo en cuenta que cuando T es C(O)NR¹⁰ y R¹ es opcionalmente sustituido fenilo entonces n no es 0.

Algunos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas isoméricas (por ejemplo como tautómeros, enantiómeros, isómeros geométricos o diastereómeros). La presente invención comprende todos dichos isómeros y sus mezclas en todas las proporciones.

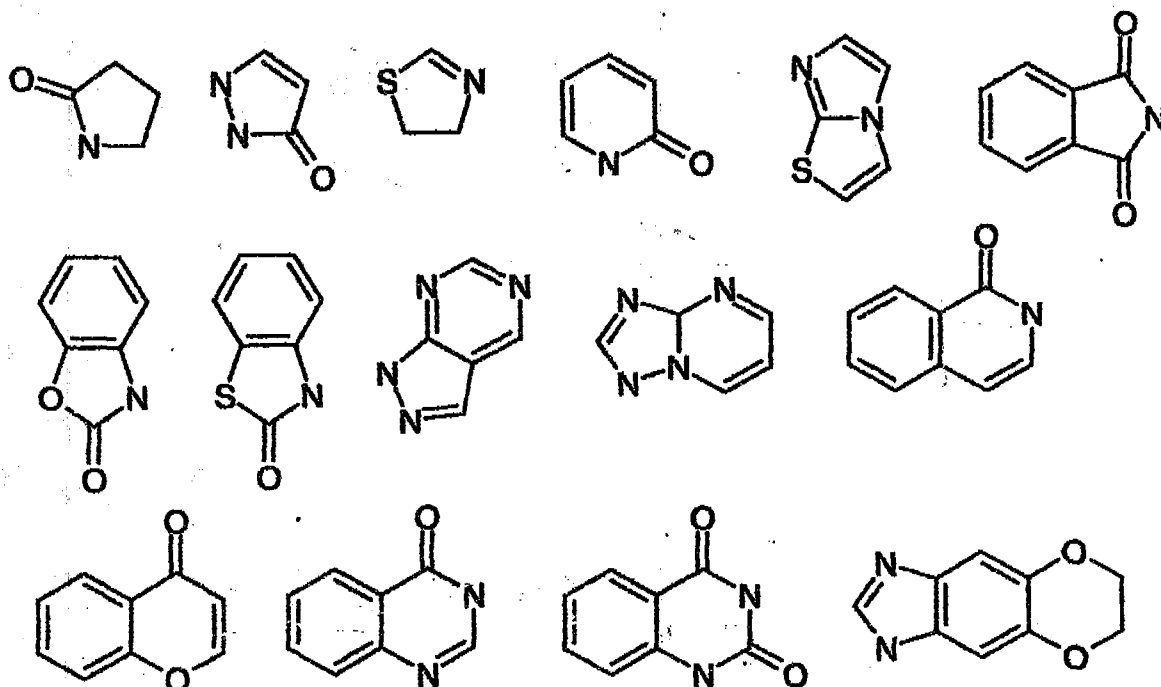
Hidroxialquilo es, por ejemplo, 2-hidroxieth-1-yl. Haloalquilo es, por ejemplo, CF₃. Alcoxi es, por ejemplo, metoxi o etoxi. Alcoxi(C₁-C₆ alquilo) es, por ejemplo, metoximetil o etoxietil. Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo o ciclohexil. Cicloalquilo(C₁-C₆ alquilo) es, por ejemplo, ciclopropilmetil. Alquiltio es, por ejemplo, metiltio o etiltio.

Alquiltio (C_1-C_6 alquilo) es, por ejemplo, metiltiometil. Alquilcarboniloxi(C_1-C_6 alquilo) es, por ejemplo, aciloxi. SO_2 (alquilo) es, por ejemplo, CH_3SO_2- . Alquilo SO_2 (C_1-C_6 alquilo) es, por ejemplo, $CH_3SO_2CH_2-$. Arilo(C_1-C_6 alquilo) es, por ejemplo, bencilo, 2-feniloeth-1-yl o 1-feniloeth-1-il. Heterociclilo(C_1-C_6 alquilo) es, por ejemplo, heterociclimetilo. Arilo SO_2 (C_1-C_6 alquilo) es, por ejemplo, fenilo SO_2CH_2 . Heterociclilo SO_2 (C_1-C_6 alquilo) es, por ejemplo, heterociclilo SO_2CH_2 . Arilo(C_1-C_6 alquilo) SO_2 es, por ejemplo, bencil SO_2 . Heterociclilo(C_1-C_6 alquilo) SO_2 es, por ejemplo, heterociclilo CH_2SO_2 . Alquenilo es, por ejemplo, vinil o alquilo. Carboxi sustituido C_1-C_6 alcoxi es, por ejemplo, $(CO_2H)CH_2CH_2O$. Haloalcoxi es, por ejemplo, OCF_3 . Hidroxialcoxi es, por ejemplo, $HOCH_2CH_2O$. Alquilocarboxi sustituido C_1-C_6 alcoxi es, por ejemplo, $(CO_2CH_3)CH_2CH_2O$. Ariloxi es, por ejemplo, fenoxi. Heterociciloxi es, por ejemplo, piridiniloxi o pirimidiniloxi. C_3-C_7 cicloalquilo(C_1-C_6 alquiltio) es, por ejemplo, ciclopropilo CH_2S . Alquinitio es, por ejemplo, propargiltio. Alquilocarbonilamino es, por ejemplo, acilamino. Haloalquilocarbonilamino es, por ejemplo, $ClCH_2C(O)NH$. Alcoxycarbonilo es, por ejemplo, $CH_3OC(O)$. Arilo es un anillo carbocíclico aromático fusionado opcionalmente a uno o más anillos carbocíclicos. Arilo es, por ejemplo, fenilo, naftil o indanil.

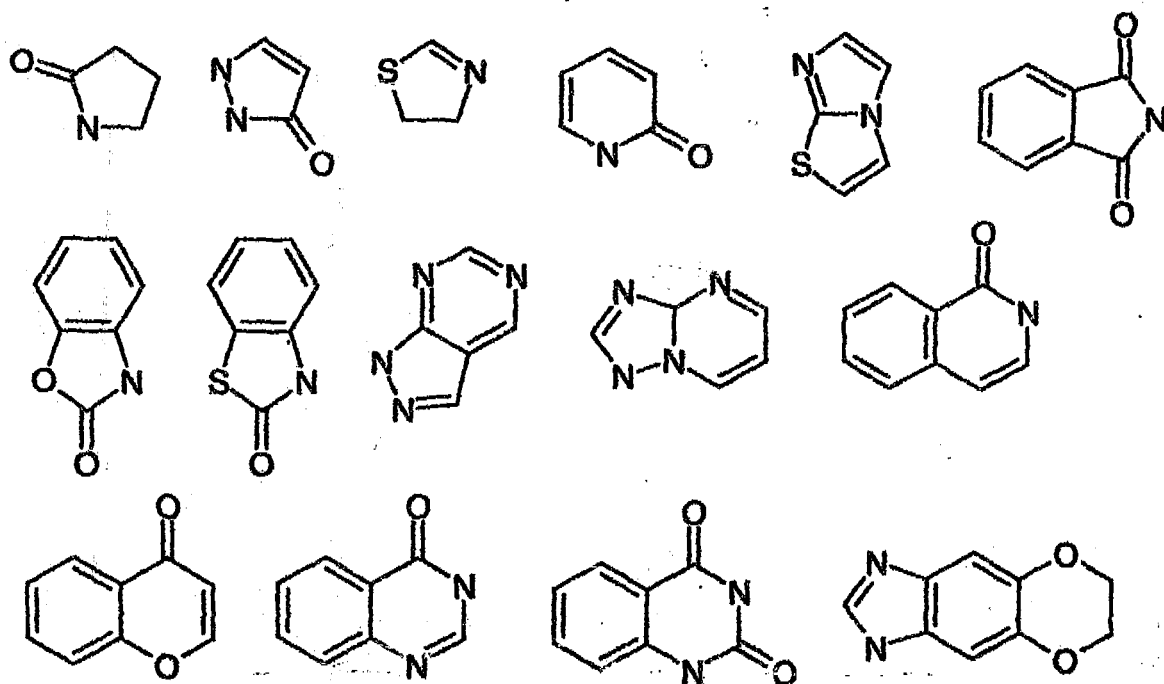
Heterociclilo es un sistema de anillo aromático o no aromático que comprende preferiblemente hasta 6 (preferiblemente hasta 4) heteroátomos, seleccionado a partir del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre, y que comprende preferiblemente uno, dos o tres anillos de 5 o 6 miembros. Heterociclilo es, por ejemplo, furil, tienil, pirrolil, 2,5-dihidropirrolil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, imidazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, tetrazolil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, piridinil (por ejemplo 2-

11

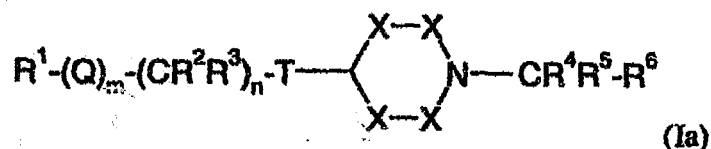
piridinil, 3-piridinil o 4-piridinil), pirimidinil (por ejemplo 2-pirimidinil o 4-pirimidinil), pirazinil, piridazinil, indolil, 2,3-dihidroindolil, benzo[b]fural, benzo[b]tienil, 2,3-dihidrobenczo[b]tienil (por ejemplo 1-dioxo-2,3-dihidrobenczo[b]tienil), benzimidazolil, benzotriazolil, benzoxazolil, benzotiazolil, 2,3-dihidrobenzotiazolil (por ejemplo 2,3-dihidrobenzotiazol-2-uno el cual también es conocido como 2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il), 1,2,3-benzotiadiazolil, 1,2,3-benzoxadiazolil, 2,1,3-benzotiadiazolil, 2,1,3-benzoxadiazolil, quinoxalinil, dihidro-1-benzopiriliumil (por ejemplo a cumarinil o cromenonil), 1,3-benzodioxolil (también conocido como 1,2-metileno dioxifenilo), 3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazinil (por ejemplo 2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazinil), purina (por ejemplo 1H-purina o 9H-purina), 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinil, tieno[2,3-d]pirimidinil, tieno[3,2-d]pirimidinil, quinolinil (por ejemplo 2-quinolinil, 3-quinolinil o 4-quinolinil), isoquinolinil, quinazolinil o dibenzotiofenilo; o un anillo como se muestra abajo:



El grupo R^1 puede representar un sistema de anillo saturado o no saturado, opcionalmente sustituido, de 3 a 14 miembros (especialmente 5 a 10 miembros) el cual comprende opcionalmente uno o dos átomos de carbono del anillo que forman grupos carbonilo y que adicionalmente comprende opcionalmente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de sistemas de anillo R^1 , que pueden ser monocíclicos o policíclicos, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexil, fenilo, naftil, indanil, furil, tienil, pirrolil, 2,5-dihidropirrolil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, imidazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, tetrazolil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, piridinil (por ejemplo 2-piridinil, 3-piridinil o 4-piridinil), pirimidinil (por ejemplo 2-pirimidinil o 4-pirimidinil), pirazinil, piridazinil, indolil, 2,3-dihidroindolil, benzo[b]furil, benzo[b]tienil, 2,3-dihidrobenczo[b]tienil (por ejemplo 1-dioxo-2,3-dihidrobenczo[b]tienil), benzimidazolil, benzotriazolil, benzoxazolil, benzotiazolil, 2,3-dihidrobenzotiazolil (por ejemplo 2,3-dihidrobenzotiazol-2-uno el cual es también conocido como 2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il), 1,2,3-benzotiadiazolil, 1,2,3-benzoxadiazolil, 2,1,3-benzotiadiazolil, 2,1,3-benzoxadiazolil, quinoxalinil, dihidro-1-benzopiriliumil (por ejemplo a cumarinil o a cromenonil), 1,3-benzodioxolil (también conocido como 1,2-metilenedioxifenilo), 3,4-dihidro-1 H-2, 1-benzotiazinil (por ejemplo 2-dioxo-3,4-dihidro-1 H-2, 1-benzotiazinil), purina (por ejemplo 1H-purina o 9H-purina), 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinil, tieno[2,3-d]pirimidinil, tieno[3,2-d]pirimidinil, quinolinil (por ejemplo 2-quinolinil, 3-quinolinil o 4-quinolinil), isoquinolinil, quinazolinil o dibenzotiofenilo; o un anillo como se muestra abajo:



En un aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



donde:

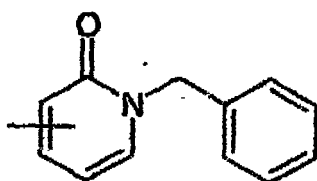
R^1 representa un grupo alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de ciano, hidroxilo, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquiltio y C_1 - C_6 alcoxicarbonilo, o

R^1 representa un sistema de anillo saturado o no saturado de 3 a 10 miembros que comprende opcionalmente hasta dos átomos de carbono del anillo que forman grupos carbonilo y que adicionalmente comprende opcionalmente hasta 4 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema de anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes

10

14

seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, carboxi sustituido C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquiltiometil, C₁-C₆ alquilcarbonilamino, -C(O)NR⁷R⁸, C₁-C₆ alquilcarboniloximetil, C₁-C₆ alcoxycarbonilo, C₁-C₆ alcoxycarbonilpiperazinil, furil, fenilo, piridinil, pirazinil, halofenil, tienil, tienilmetil, C₁-C₆ alquilbencil y



m es 0 o 1;

Q representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NR⁹, C(O), C(O)NR⁹ o NR⁹C(O);

n es 0, 1, 2, 3 o 4, teniendo en cuenta que cuando n es 0, entonces m es 0; cada R² y R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno o a C₁-C₄ alquilo grupo;

T representa un grupo NR¹⁰, C(O)NR¹⁰ o NR¹¹C(O)NR¹⁰; cada X representa independientemente un grupo CH₂, CHR¹² o C=O, teniendo en cuenta que por lo menos dos grupos X representan simultáneamente CH₂; R⁴ y R⁵ cada representa independientemente un átomo de hidrógeno o a C₁-C₄ alquilo grupo; R⁶ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, amino (-NH₂), nitro, ciano, sulfonil (-SO₃H), sulfonamida (-SO₂NH₂), C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalcoxi y C₁-C₆ alquilsulfonil;

11
15-16

R^7 y R^8 cada representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado a partir de C_1 - C_6 hidroxialquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo y C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido by fenilo; R^9 , R^{10} y R^{11} cada representa independientemente un átomo de hidrógeno, o a C_1 - C_4 alquilo o ciclopropilmetil grupo; y

cada R^{12} representa independientemente un grupo C_1 - C_4 alquilo o ciclopropilmetil; o a sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de él.

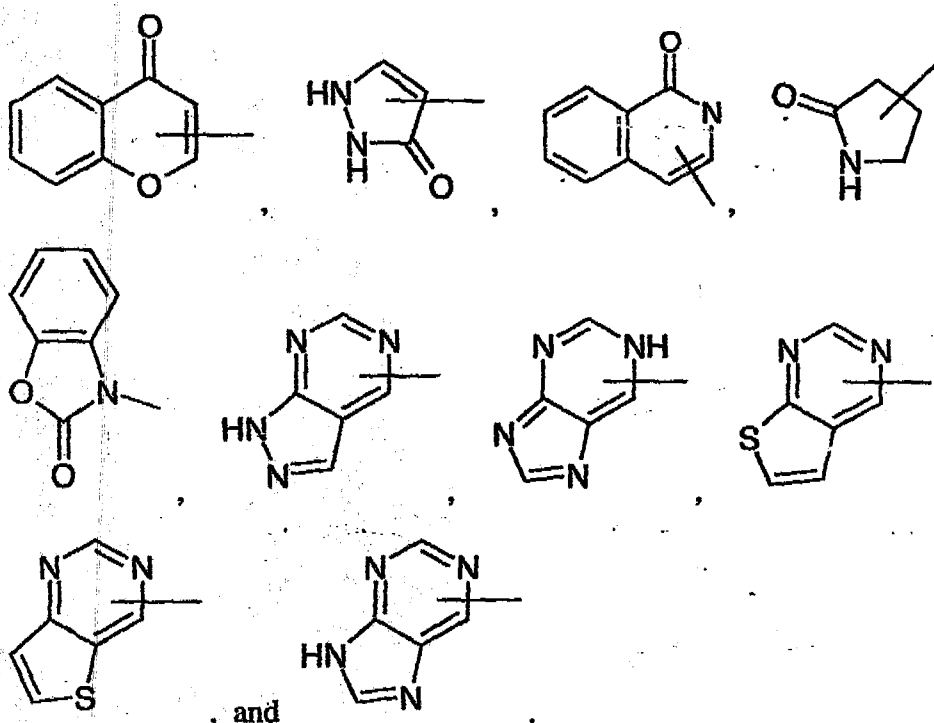
En el contexto de la presente especificación, a menos que se indique de otra forma un sustituyente alquilo o una fracción alquilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos/fracciones alquilo que contienen hasta doce átomos de carbono incluyen grupos metil, etil, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutil, tert-butil, n-pentilo, n-hexil, n-heptil, n-octil, n-nonil, n-decil, n-undecil y n-dodecil. Un grupo C_1 - C_6 hidroxialquilo comprenderá por lo menos un grupo hidroxilo (por ejemplo uno, dos o tres grupos hidroxilo) que pueden estar unidos a un átomo de carbono interno o terminal de la cadena de alquilo. Similarmente, un grupo carboxi sustituido C_1 - C_6 alcoxi comprenderá por lo menos un grupo carboxilo (por ejemplo uno, dos o tres grupos carboxilo) que pueden estar unidos a un átomo de carbono interno o terminal de la cadena de alquilo. Un grupo C_1 - C_6 haloalquilo o C_1 - C_6 haloalcoxi comprenderá por lo menos un átomo halógeno (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro átomos halógenos seleccionados independientemente a partir de flúor, cloro, bromo e iodo) que pueden estar unidos a un átomo de carbono interno o terminal de la cadena de alquilo. Un grupo halofenil comprenderá desde 1 a 5 átomos halógenos seleccionados independientemente a partir de flúor, cloro, bromo e iodo. Un grupo alquibencil C_1 - C_6 comprenderá por lo menos un grupo C_1 - C_6 alquilo (por ejemplo uno, dos o tres grupos C_1 - C_6 alquilo) unidos al anillo

12
16

fenilo de la fracción bencil. Si no hay más de un grupo C₁-C₆ alquilo unido al anillo fenilo, los grupos pueden ser iguales o diferentes. En un grupo C₁-C₆ alcoxycarbonilpiperazinil sustituyente, la fracción piperazinil está unida a través de un átomo de nitrógeno a la fracción carbonilo. Cuando T representa C(O)NR⁹, debe entenderse que el átomo de nitrógeno está unido directamente al anillo heterocíclico de seis miembros en la fórmula (I).

El grupo R¹ puede representar un grupo C₁-C₁₂, preferiblemente C₁-C₁₀, más preferiblemente un grupo C₁-C₆, alquilo opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados independientemente a partir de ciano, hidroxilo, C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alcoxi, C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alquiltio y C₁-C₆ alcoxycarbonilo, preferiblemente C₁-C₄ alcoxycarbonilo.

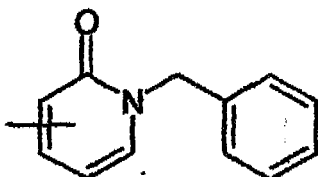
El grupo R¹ puede alternativamente representar un opcionalmente sustituido sistema de anillo saturado o no saturado de 3 a 10 miembros, el cual comprende opcionalmente uno o dos átomos de carbono del anillo que forman grupos carbonilo y el cual adicionalmente comprende opcionalmente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de sistemas de anillo que pueden utilizarse que pueden ser monocíclicos o policíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexil, fenilo, pirazolil, furil, tienil, imidazolil, quinolinil (por ejemplo 2-quinolinil, 3-quinolinil o 4-quinolinil), piridinil (por ejemplo 2-piridinil, 3-piridinil o 4-piridinil), 1,3-benzodioxolyl, tiazolil, benzimidazolil, oxadiazolil (por ejemplo 1,2,4-oxadiazolil), triazolil (tal como 1,2,3-triazolil o 1,2,4-triazolil), benzotiazolil, pirimidinil (por ejemplo 2-pirimidinil o 4-pirimidinil), benzotienil,



En un aspecto adicional de la invención el sistema de anillo de R^1 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo); ciano; nitro; hidroxilo; carboxilo; C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquilo (especialmente metil o etil); C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , hidroxialquilo; C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , haloalquilo (por ejemplo trifluorometil); C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alcoxi (especialmente metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi); carboxi sustituido C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alcoxi; C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquiltio (especialmente metiltio, etiltio, n-propiltio y tert-butiltio); C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquiltiometil (particularmente metiltiometil); C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquilcarbonilamino (especialmente metilcarbonilamino); $-NR^7R^8$; $-C(O)NR^7R^8$; C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquilcarboniloximetil (particularmente metilcarboniloximetil); C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alcoxicarbonilo

18

(especialmente metoxycarbonilo o etoxycarbonilo); C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alcoxycarbonilpiperazinil; furil; fenilo; piridinil; pirazinil; halofenil (especialmente clorofenil); tienil; tienilmetil; C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alquilbencil (particularmente metilbencil); y



En a aspecto adicional R¹ es un heterociclilo aromático de 5 miembros que tiene 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno en el anillo (por ejemplo 1,2,4-triazolo, 1,2,4-oxadiazolo, 1,3,4-oxadiazolo o tetrazolo) sustituidos por uno anillo heteroaromático (tal como piridina o pirazolo) que es él mismo opcionalmente sustituido por halógeno o C₁-C₄ alquilo; o R¹ es halofenil (por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido (tal como en la posición 4) por fluoro o cloro; tal como 4-clorofenilo o 4-fluorofenilo).

En un aspecto adicional de la invención Q es oxígeno o m es 0. En otro aspecto de la invención Q representa un átomo de azufre o un grupo NH, C(O) o NHC(O).

En aún otro aspecto de la invención n es 1 o 2.

En un aspecto adicional de la invención T representa un grupo NH, C(O)NH o NHC(O)NH. En otro aspecto de la invención T representa un grupo NH o C(O)NH. En un aspecto adicional T es C(O)NH.

En un aspecto X¹, X², X³ y X⁴ son todos Ch₂ o CHR¹², donde los grupos R¹² de X¹ y X³ o X⁴, o, X² y X³ o X⁴ se unen para formar CH²CH²;

15 

19

teniendo en cuenta siempre que por lo menos dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son CH_2 . En aún un aspecto adicional X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son todos CH_2 . Preferiblemente, todos los cuatro grupos X representan CH_2 .

Se prefiere que cada R^2 y R^3 representen independientemente un átomo de hidrógeno o a metil grupo, especialmente un átomo de hidrógeno.

En uno aspecto R^4 y R^5 are hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo. En otro aspecto R^4 y R^5 preferiblemente cada uno representan un átomo de hidrógeno.

En otro aspecto de la invención R^6 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), amino, nitro, ciano, sulfonyl, sulfonamida, C_1 - C_6 , preferiblemente C_1 - C_4 , alquilo, C_1 - C_6 , preferiblemente C_1 - C_4 , haloalcoxi, metilenodioxo y C_1 - C_6 , preferiblemente C_1 - C_4 , alquilsulfonyl.

En otro aspecto de la invención R^6 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), amino, nitro, ciano, sulfonyl, sulfonamida, C_1 - C_6 , preferiblemente C_1 - C_4 , alquilo, C_1 - C_6 , preferiblemente C_1 - C_4 , haloalcoxi y C_1 - C_6 , preferiblemente C_1 - C_4 , alquilsulfonyl.

16
20

En un aspecto adicional R^6 es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o metilenodioxi. En un aspecto aún adicional R^6 es más preferiblemente un grupo fenilo sustituido por halógeno. Ejemplos de R^6 incluyen 3-clorofenilo, 4-clorofenilo o, especialmente, 3,4-diclorofenilo.

R^7 y R^8 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado a partir de C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , hidroxialquilo, C_3-C_6 cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexil) y C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquilo opcionalmente sustituido por fenilo (por ejemplo uno o dos grupos fenilo).

Más preferiblemente, R^7 y R^8 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado a partir de C_2 hidroxialquilo, ciclopropilo y C_1-C_2 alquilo opcionalmente sustituido por fenilo.

Compuestos de la invención incluyen todos los Ejemplos de abajo, algunos de los cuales son:

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-metilbencil)amina,
N-[4-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)fenilacetamida,
3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)fenol,
N-[(4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-metil-2-furil)metil]amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-nitrobencil)amina,
N-Bencilo-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-fluorobencil)amina,
N-(2,6-Diclorobencil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N, 1-Bis(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,

22
21

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2-piridinilmetil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(3-metil-2-tienil)metil]amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-metil-2-tienil)metil]amina,
5-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-2-metoxifenol,
4-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-2-nitrofenol,
3-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-4H-cromen-4-ona,
N-[(5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-yl)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[(4-Cloro-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[[1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-5-il]metil]amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(2-fenilo-1H-imidazol-4-il)metil]amina,
N-[(2-Cloro-3-quinolinil)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(6-metil-2-piridinil)metil]amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-quinolinilmetil)amina,
[5-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-2-furil]metil acetato,
4-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-1,5-dimetil-2-fenilo-1,2dihidro-3H-pirazol-3-ona,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-piridinilmetil)amina,
5-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-2-nitrofenol,
N-[2-(tert-Butilsulfanil)bencil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-etilbencil)amina,
5-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-2-ácido hidroxibenzoico,
N-(1,3-Benzodioxol-4-ilmetil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)amina,

18
22

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-etil-2-furil)metil]amina,
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2-quinolinilmetil)amina,
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-quinolinilmetil)amina,
 5-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-2-hidroxi-3-ácido
 metoxibenzoico,
 N-[(4-Bromo-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-
 piperidinamina,
 2-[2-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil]-6-metoxi
 fenoxi]ácido acético,
 N-[(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-
 piperidinamina,
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-iodobencil)amina,
 3-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-6,7-dimetil-4H-
 cromen-4-ona,
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-isopropoxibencil)amina,
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-
 il)metil]amina,
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-metilbencil)amina,
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-piridinilmetil)amina,
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2,4-dimetilbencil)amina,
 Etil 5-([1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-2-metil-3-
 furoato,
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-furamida,
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-[3-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-
 5-il]butanamida,
 2-{[5-(1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-
 il]sulfanil}-
 N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]propanamida,
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-6-metoxi-4-quinolina carboxamida,

19
23
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(2-furil)-4-quinolina
carboxamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-
isoquinolinil)butanamida,

3-(1,3-Benzotiazol-2-ilsulfanil)-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]
propanamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(3,5-dimetoxifenil) acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(2-metoxifenilo)acetamida,

2-[5-Cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-
piperidinil]acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[(4,6-dimetil-2-pirimidinil)
sulfanil]acetamida,

2-(1-Benzotiofen-3-yl)-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil] acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(3,4-dimetoxifenilo) butanamida,

5-Ciclohexil-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]pentanamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-fluoro-2-metilbenzamida,

N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-(1-feniloetil)ftalamida,

2-Ciclopentil-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida,

4-Cloro-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-nitrobenzamida,

2,2-Dicloro-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-1-metilciclo
propanocarboxamida,

tert-Butil 4-[5-({1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil amino} carbonilo)-2-
metoxifenil]-1-piperazinacarboxilato,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-5-oxo-1-(2-tienilmetil)-pirrolidina
carboxamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-[2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-
il]propanamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-fluorobenzamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-metilbenzamida,

20
24

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-metilbenzamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(hidroximetil)benzamida,
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-{2-[(metilsulfanil)metil]-4-pirimidinil}-1,2-etanodiamina,
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[2-(metilsulfanil)-6-(trifluorometil)-4-pirimidinil]-1,2-etanodiamina,
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[5-metoxi-2-(metilsulfanil)-4-pirimidinil]-1,2-etanodiamina,
2-({4-[(2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil)amino]-2-pirimidinil} amino)-1-etanol,
N⁴-(2-{{1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil)-6-metil-2,4-pirimidinadiazina,
N⁴-(2-{{1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil)-N²,6-dimetil-2,4-pirimidinadiazina,
2-Cloro-N⁴-Ciclopropilo-N⁴-(2-{{1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil)-4,6-pirimidinadiazina,
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-(4-fenilo-2-pirimidinil)-1,2-etanodiamina,
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[4-(trifluorometil)-2-pirimidinil]-1,2-etanodiamina,
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[4-(propilsulfanil)-2-pirimidinil]-1,2-etanodiamina,
N²-(2-{{1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil)-N⁴,6-dimetil-2,4-pirimidinadiazina,
N⁴-Ciclopropilo-N²-(2-{{1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil)-2,4-pirimidinadiazina,
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,2-etanodiamina,

2/ 25

N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[4-(3-tienil)-2-pirimidinil]-1,2-
etanodiamina,

N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[4-(2-tienil)-2-pirimidinil]-
1,2-etanodiamina,

N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-
d]pirimidin-4-il)-1,2-etanodiamina,

N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-(1H-purin-6-il)-1,2-
etanodiamina,

N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-(5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-
4-il)-1,2-etanodiamina,

N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-
4-il)-1,2-etanodiamina,

N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-(9-metil-9H-purin-6-il)-1,2-
etanodiamina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-{[5-(trifluorometil)-2-
piridinil]sulfanil} acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(5-metil-1-fenilo-1H-pirazol-4-
il)acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-5-oxo-5-fenilopentanamida,
2-[2-(4-Clorofenilo)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-
piperidinil]acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(fenilsulfanil)acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(4-fluorofenilo)acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[2-(2-pirazinil)-1,3-tiazol-4-
il]acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[(5-fenilo-2-pirimidinil)
sulfanil]acetamida,

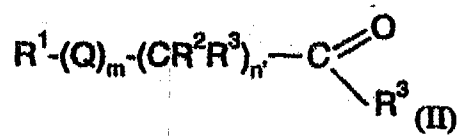
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-
5-il]propanamida,

27
26

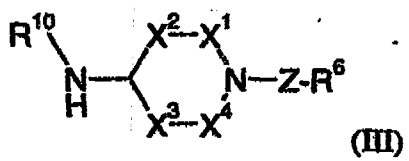
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-1H-benzimidazol-2-amina,
 2-[[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinillamino]-N-(3-metoxifenilo)
 acetamida, sal dihidrocloruro,
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N'-(3,4-diclorofenilo)urea,
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N'-(3-metoxifenilo)urea, y
 N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinill-N-(4-metoxibencil)amina, sal
 dihidrocloruro.

La presente invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) que comprende:

(a) cuando n es por lo menos 1, el grupo CR^2R^3 unido directamente a T es CHR^3 y T es NR^{10} , reaccionando un compuesto de fórmula



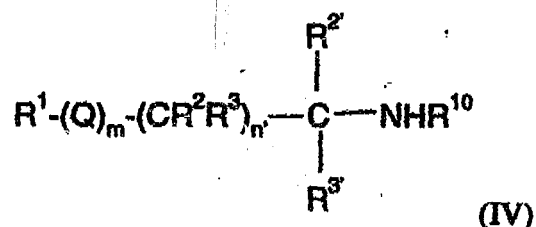
donde n es 0 o un entero de 1 a 3 y R^1 , R^2 , R^3 , m y Q son tal como se definieron arriba, con un compuesto de fórmula



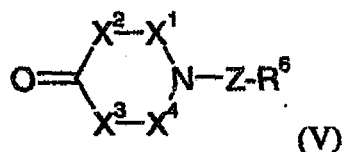
o una sal de él, donde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z, R^6 y R^{10} son tal como se definieron arriba, en presencia de un agente de reducción; o

23
27

(b) cuando n es por lo menos 1, el grupo CR^2R^3 unido directamente a T es $C(C_1-C_4 \text{ alquilo})_2$ y T es NR^{10} , reaccionando un compuesto de fórmula

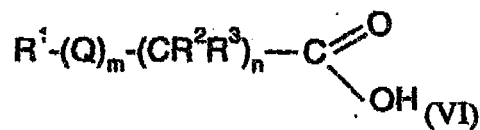


donde n' es 0 o un entero de 1 a 3, $R^{2'}$ y $R^{3'}$ cada uno representa independientemente un grupo C_1-C_4 , y R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} , m y Q son tal como se definieron arriba, con un compuesto de fórmula



donde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z y R^6 son tal como se definieron arriba, en presencia de un agente de reducción; o

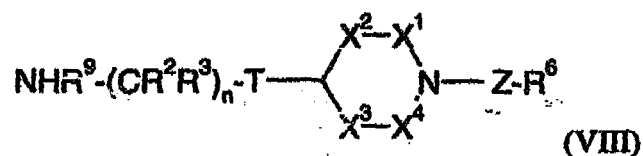
(c) cuando T es $C(O)NR^{10}$, reaccionando un compuesto de fórmula



donde R^1 , R^2 , R^3 , Q, m y n son tal como se definieron arriba, con un compuesto de fórmula (III) o una sal de él tal como se definió en (a) arriba; o

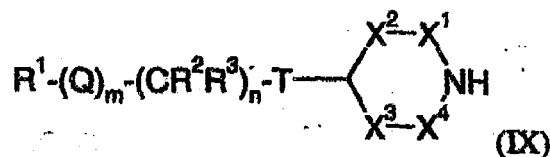
(d) cuando m es 1 y Q es NR^9 , reaccionando un compuesto de fórmula (VII), R^1-L^1 , donde L^1 representa un grupo libre (por ejemplo un

átomo halógeno) y R^1 es como se definió arriba, con un compuesto de fórmula



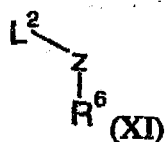
o una sal de él, donde n , T , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z , R^2 , R^3 , R^6 y R^9 son tal como se definieron arriba; o

(e) cuando por lo menos uno de R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno, reaccionando un compuesto de fórmula



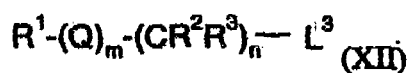
o una sal de él, donde R^1 , R^2 , R^3 , Q , m , n , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y T son tal como se definieron arriba, con un compuesto de fórmula general (X), $\text{R}^6-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_4 alquilo y R^6 es como se definió arriba, en presencia de un agente de reducción; o

(f) reaccionando un compuesto de fórmula (IX) tal como se definió en (e) arriba, con un compuesto de fórmula



donde L^2 representa un grupo libre (por ejemplo un átomo halógeno) y Z y R^6 son tal como se definieron arriba; o

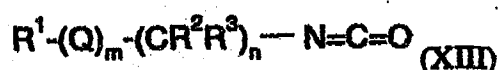
(g) cuando T es NR^{10} , reaccionando un compuesto de fórmula



23
29

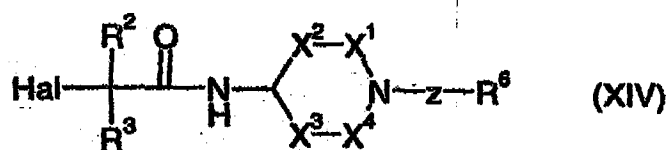
donde L^3 representa un grupo libre (por ejemplo un átomo halógeno) y R^1 , R^2 , R^3 , m , n y Q son tal como se definieron arriba, con un compuesto de fórmula (III) o una sal de él tal como se definió en (a) arriba; o

(h) cuando T es $NHC(O)NR^{10}$, reaccionando un compuesto de fórmula



donde R^1 , R^2 , R^3 , Q , m y n son tal como se definieron arriba, con un compuesto de fórmula (III) o una sal de él tal como se definió en (a) arriba; o

(i) cuando T es $C(O)NH$, Z es CH_2 , n es 1, R^2 y R^3 are hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo y Q es oxígeno o azufre, reaccionando un compuesto de fórmula (XIV):



donde Hal es un halógeno adecuado (tal como bromo o cloro), R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z y R^6 son tal como se definieron arriba, con R^1OH o R^1SH en presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio hidróxido de sodio o potasio);

y opcionalmente después (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) o (i) forman una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del compuesto de fórmula (I) o (la) se obtiene.

26
30

Los compuestos de fórmulas (II) a (XIV) are son ya sea comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura o pueden prepararse utilizando técnicas conocidas.

Aquellos expertos en el arte apreciarán que en los procesos de la presente invención algunos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos de partida o compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos de protección. Consecuentemente, la preparación de los compuestos de fórmula (I) o (Ia) puede involucrar, en una etapa apropiada, la adición y el subsecuente retiro de uno o más grupos de protección.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Grupos Protectores en Química Orgánica', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Grupos Protectores en Síntesis Orgánica', 2da edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley Interscience (1991).

Los compuestos de la invención e intermedios pueden aislarse a partir de sus mezclas de reacción, y si es necesario purificarse adicionalmente, utilizando técnicas estándares.

Los compuestos de fórmula (I) y (Ia) tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores de actividad receptora de quimioquina. Más particularmente, los compuestos tienen utilidad como moduladores de la actividad de receptores de quimioquina CCR1 y/o CCR3.

Un aspecto adicional de la invención involucra el uso de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) en el tratamiento de condiciones o

27
31 77

enfermedades donde la modulación de la actividad de receptor de quimioquina es benéfica.

Consecuentemente, los compuestos de fórmula (I) o (Ia) pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas y enfermedades de mediación inmunológica incluyendo rechazo de órganos transplantados o tejidos y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Ejemplos de estas condiciones incluyen:

(1) (el tracto respiratorio) enfermedades de vías respiratorias obstructivas incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); asma, tal como asma bronquial, alérgicas, intrínseca, extrínseca y de polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía e hiper respuesta de las vías respiratorias); bronquitis; aguda, alérgicas, rinitis atrófica y rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, incluyendo rinitis croposa, fibrosa y pseudomembranosa. Y rinitis escrofolosa, rinitis de estación, incluyendo rinitis nerviosa (hay fiebre) y rinitis vasomotora, sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide y neumonía idiopática y intersticial;

(2) (huesos y coyunturas) artritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriatica y enfermedad de Reiter), la enfermedad de Behcet, el síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;

32
28

(3) (piel) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otros dermatitis eczematosas, dermatitis seborroética, Lichen planus, Pemphigus, bullous Pemphigus, Epidermolysis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitides, eritemas, eosinofilias cutáneas, uveitis, Alopecia areata y conjuntivitis vernal;

(4) (tracto gastrointestinal) enfermedad de Coeliac, proctitis, eosinophilic gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome irritable del intestino, colitis ulcerativa, alergias relacionadas con alimentos que tienen efectos remotos del intestino, por ejemplo, migraña, rinitis y eczema;

(5) (otros tejidos y enfermedad sistémica) esclerosis múltiple, arteriosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico, eritematosos, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, eosinofilia fascitis, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome sezario y púrpura idiopática trombocitopenia; y

(6) (rechazo alotransplante) agudo y crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula espinal, piel y córnea; y enfermedad crónica de injerto contra huésped.

Consecuentemente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o una sal de él farmacéuticamente aceptable, un solvato de él o un solvato de una sal de él, como se definió anteriormente para uso en terapia.

29
33 X

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o una sal de él farmacéuticamente aceptable, un solvato de él o un solvato de una sal de él, como se definió anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas en contrario. El términos "terapéutico" y "terapéuticamente" debe tenerse en cuenta de acuerdo con lo anterior.

La profilaxis se considera particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido de un episodio previo de, o de otra forma son considerados como en riesgo incrementado de, la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una particular enfermedad o condición generalmente incluyen aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellas que han sido identificadas mediante pruebas o escrutamiento genético como particularmente susceptibles a desarrollar la enfermedad o condición.

En otro aspecto la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), donde Z es CR^4R^5 , $C(O)$ o $CR^4R^5-Z^1$; Z^1 es C_{1-4} alquileno, C_{2-4} alquenileno o $C(O)NH$; R^1 representa un grupo C_1-C_{12} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de ciano, hidroxilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_{3-7} cicloalquilo, C_1-C_6 alcoxicarbonilo y fenilo (él mismo opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, fenilo(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, $SO_2(C_1-C_6$ alquilo), $C(O)NH_2$, carboxi o C_1-C_6 alcoxicarbonilo); o R^1 representa C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido

por fenilo (él mismo opcionalmente sustituido por uno o más of halógeno, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, fenilo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, SO₂(C₁-C₆ alquilo), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcoxicarbonilo); o R¹ representa un sistema de anillo de 3 a 14 miembros saturado o no saturado que comprende opcionalmente hasta dos átomos de carbono del anillo que forman grupos carbonilo y que adicionalmente comprende opcionalmente hasta 4 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema de anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: halógeno, ciano, nitro, oxo, hidroxilo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi(C₁-C₆ alquilo), C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alquiltio(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alquilcarboniloxi(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alkylSO₂(C₁-C₆ alquilo), arilo(C₁-C₆ alquilo), heterociclilo(C₁-C₆ alquilo), arylSO₂(C₁-C₆ alquilo), heterocicliloSO₂(C₁-C₆ alquilo), arilo(C₁-C₆ alquilo)SO₂, heterociclilo(C₁-C₆, alquilo)SO₂, C₂-C₆ alquenilo, C₁-C₆ alcoxi, carboxi sustituido C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ hidroxialcoxi, C₁-C₆ alquilcarboxi sustituido C₁-C₆ alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, C₁-C₆ alquiltio, C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₆ alquiltio), C₃-C₆ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ haloalquilcarbonilamino, SO₃H, -NR⁷R⁸, -C(O)NR²³R²⁴, SO₂(C₁-C₆ alquilo), SO₂NR¹⁸R¹⁹, SO₂R²⁰, R²⁵C(O), carboxilo, C₁-C₆ alcoxicarbonilo, arilo y heterociclilo; donde las anteriores fracciones arilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidas por uno o más de halógeno, oxo, hidroxilo, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, fenilo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, SO₂(C₁-C₆ alquilo), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcoxicarbonilo; m es 0 o 1; Q representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NR⁹, C(O), C(O)NR⁹ o NR⁹C(O); n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 teniendo en cuenta que cuando n es 0, entonces m es 0; cada R² y R³ representa independientemente un átomo de

35
X

hidrógeno o a C₁-C₄ alquilo grupo, o (CR²R³)_n representa C₃-C₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁-C₄ alquilo; T representa un grupo NR¹⁰, C(O)NR¹⁰, NR¹¹C(O)NR¹⁰ o C(O)NR¹¹NR¹⁰; X¹, X², X³ y X⁴ are, independientemente, CH₂, CHR¹² {donde cada R¹² es, independientemente, C₁-C₄ alquilo o C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₄ alquilo)} o C=O; o, cuando son CHR¹², los grupos R¹² de X¹ y X³ o X⁴, o, X² y X³ o X⁴ se unen para formar una cadena de dos o tres átomos que es CH₂CH₂, CH₂OCH₂ o CH₂SCH₂; teniendo en cuenta siempre que por lo menos dos de X¹, X², X³ y X⁴ son CH₂; R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un C₁-C₄ alquilo grupo; R⁶ es arilo o heterociclilo, ambos opcionalmente sustituidos por uno o más de halógeno, ciano, nitro, oxo, hidroxilo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi(C₁-C₆ alquilo), C₃-C₄ cicloalquilo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alquiltio(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alquilcarboniloxi(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alkylSO₂(C₁-C₆ alquilo), arilo(C₁-C₆ alquilo), heterociclilo(C₁-C₆ alquilo), arilSO₂(C₁-C₆ alquilo), heterocicliloSO₂(C₁-C₆ alquilo), arilo(C₁-C₆ alquilo)SO₂, heterociclilo(C₁-C₆ alquilo)SO₂, C₂-C₆ alquenilo, C₁-C₆ alcoxi, carboxi sustituido C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ hidroxialcoxi, C₁-C₆ alquilcarboxi sustituido C₁-C₆ alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, C₁-C₆ alquiltio, C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₆ alquiltio), C₃-C₆ alquiniltio, C₁-C₆ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ haloalquilcarbonilamino, SO₃H, -NR¹⁶R¹⁷, -C(O)NR²¹R²², SO₂(C₁-C₆ alquilo), SO₂NR¹³R¹⁴, SO₂R¹⁵, R²⁶C(O), carboxilo, C₁-C₆ alcoxicarbonilo, arilo y heterociclilo; donde las anteriores fracciones arilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidas por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, fenilo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, SO₂(C₁-C₆ alquilo), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcoxicarbonilo; R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁴, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²², R²³, y R²⁴ son, independientemente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆

36 37 X

haloalquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₃-C₇ cicloalquilo, C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₄ alquilo) o fenilo(C₁-C₆ alquilo); R¹⁵ y R²⁰ are, independientemente, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₄ alquilo) o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por fenilo; y, R²⁵ y R²⁶ independientemente, C₁-C₆ alquilo o fenilo (opcionalmente sustituido por uno o más of halógeno, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, fenilo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, SO₂(C₁-C₆ alquilo), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcoxicarbonilo); o una sal de él farmacéuticamente aceptable, o un solvato de él, o un solvato de una sal de él; en la fabricación de un medicamento para la modulación de un receptor de quimioquina (tal como CCRI o CCR3). En un adicional aspecto dicho medicamento es para el tratamiento de asma.

La invención también proporciona un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en una persona que sufre de, o en riesgo de, dicha enfermedad, que comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de él, un solvato de él o un solvato de una sal de él, como se definió anteriormente.

Para los usos terapéuticos arriba mencionados la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado.

Un compuesto de fórmula (I) o (Ia) o a sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal, puede utilizarse tal cual pero generalmente se administrará en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto de fórmula (I) o (Ia), sal, solvato o

37 # 27

solvato de la sal (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente comprenderá desde 0,05 a 99 % en peso, más preferiblemente desde 0,05 a 80 % en peso, aún más preferiblemente desde 0,10 a 70 % en peso, y aún más preferiblemente desde 0,10 a 50 % en peso, de ingrediente activo, todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de la sal de él, como se definió anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal e él, tal como se definió anteriormente, con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

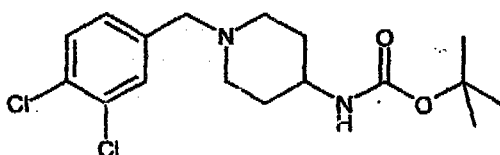
Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse tópicamente (por ejemplo al pulmón y/o vías respiratorias a la piel) en la forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones en polvo seco; o sistémicamente, por ejemplo mediante administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos, aerosoles o gránulos, o mediante administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea mediante administración rectal en la forma de supositorios o transdérmicamente.

34
25

La presente invención se explicará adicionalmente mediante la referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

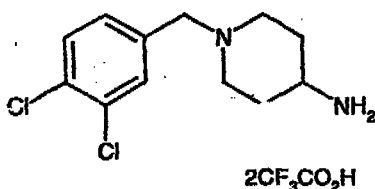
Ejemplos 1 a 47

(i) tert-Butil 1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinilcarbamato



Triacetoxiborohidrido de sodio (6g) se agregó a una solución agitada de 3,4-diclorobenzaldehído (4.2g) y 1,1-dimetiletil-4-piperidinil carbamato (4g) en diclorometano (50ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces se dividió entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter para dar un sólido blanco (3.5g). Se utilizó directamente.

(ii) 1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinamina, sal ditrifluoroacetato



El producto del paso (i) (3,5g) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml) en diclorometano (40ml). Después de 72 horas, la solución se evaporó, el residuo se trituró con éter y el sólido (4.3g) se recogió.

35
39 40

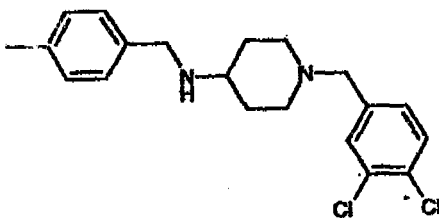
MS: APCI(+ve) 259/61 (M+1)

(iii) Ejemplos 1 a 47

El producto del paso (ii) (2 mg), el aldehído apropiado (2 equivalentes), triacetoxiborohídrido de sodio (3 equivalentes) y diisopropiletilamina (2 equivalentes) en acetonitrilo (0,08 ml) y 1-metil-2-pirrolidinona (0,12 ml) se dejó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de la reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (0,4 ml).

Ejemplo 1

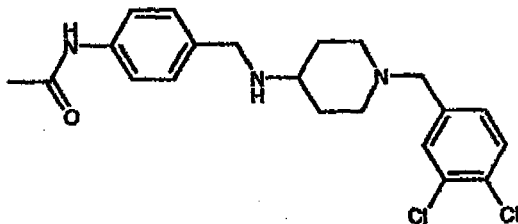
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-metilbencil)amina



MS: APCI(+ve) 363 (M+1)

Ejemplo 2

N-[4-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)fenil] acetamida

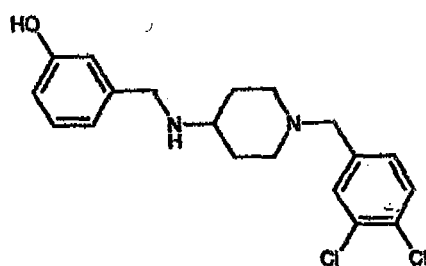


MS: APCI(+ve) 406 (M+1)

36
40 41

Ejemplo 3

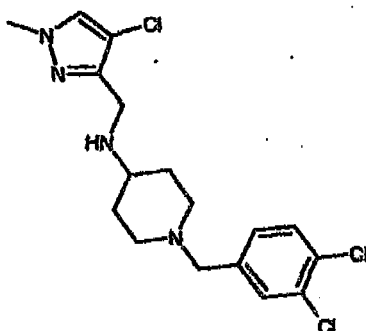
3-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)fenol



MS: APCI(+ve) 365 (M+1)

Ejemplo 4

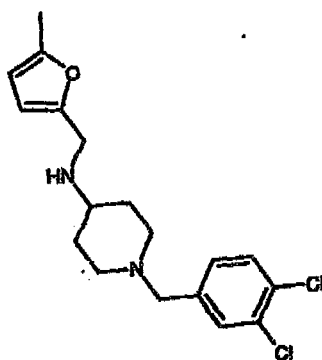
N-[(4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI(+ve) 389 (M+1)

Ejemplo 5

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-metil-2-furil)metil]amina

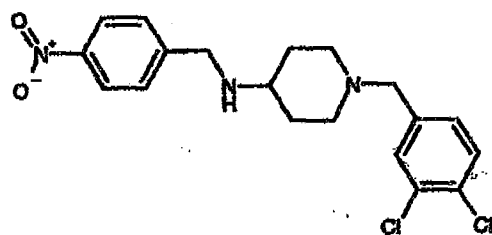


MS: APCI(+ve) 353 (M+1)

37
41

Ejemplo 6

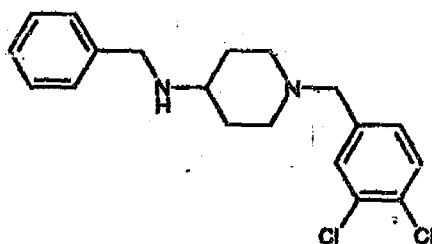
N-[1-(3,4-Dichlorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-nitrobencil)amina



MS: APCI(+ve) 394 (M+1)

Ejemplo 7

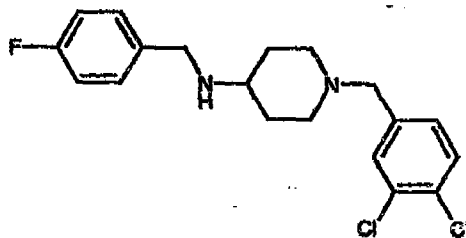
N-Bencil-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI(+ve) 349 (M+1)

Ejemplo 8

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-fluorobencil)amina

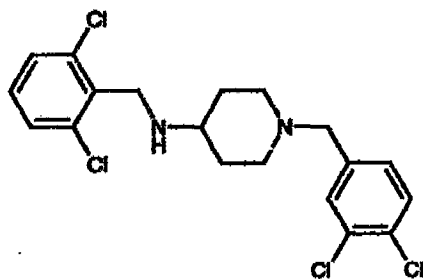


MS: APCI(+ve) 367 (M+1)

38
42

Ejemplo 9

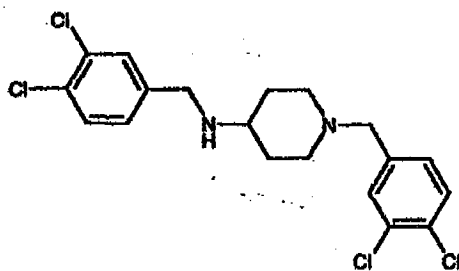
N-(2,6-Diclorobencil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI(+ve) 419 (M+1)

Ejemplo 10

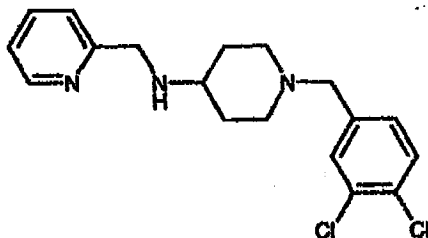
N,1-Bis(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI(+ve) 419 (M+1)

Ejemplo 11

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2-piridinilmetil)amina

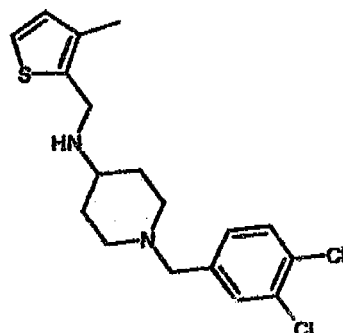


MS: APCI(+ve) 350 (M+1)

39
43

Ejemplo 12

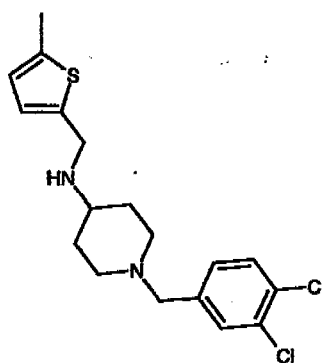
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(3-metil-2-tienil)metilamina]



MS: APCI(+ve) 369 (M+1)

Ejemplo 13

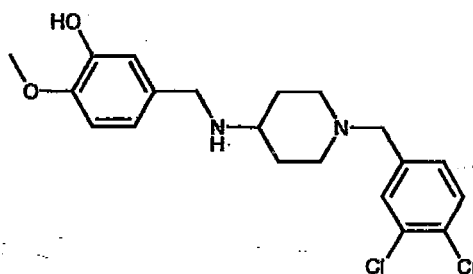
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(S-metil-2-tienil)metil]amina



MS: APCI(+ve) 369 (M+1)

Ejemplo 14

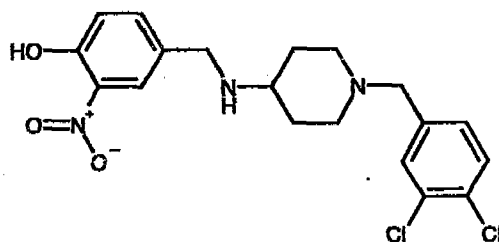
5-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-2-metoxifenol



MS: APCI(+ve) 395 (M+1)

Ejemplo 15

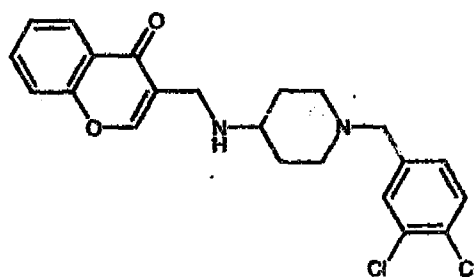
4-([1-(3,4-Dichlorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-2-nitrofenol



MS: APCI(+ve) 410 (M+1)

Ejemplo 16

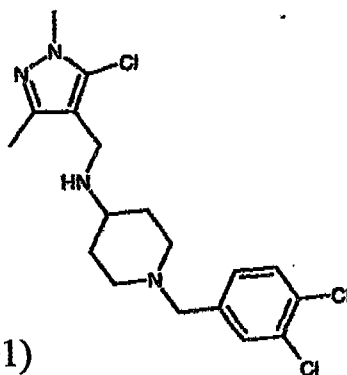
3-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-4H-cromen-4-ona



MS: APCI(+ve) 417 (M+1)

Ejemplo 17

N-[(5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina

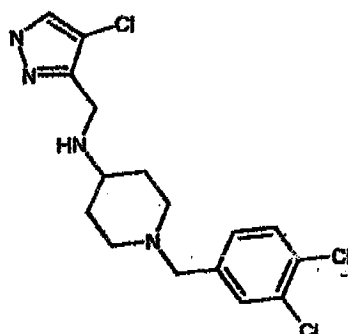


MS: APCI(+ve) 403 (M+1)

41
45

Ejemplo 18

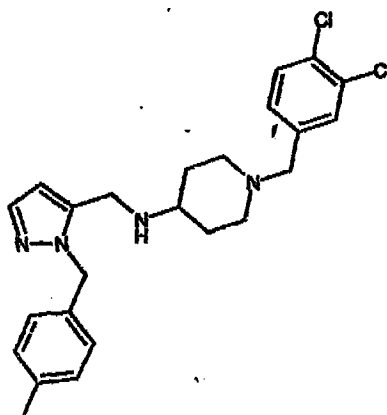
N-[(4-Cloro-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI(+ve) 373 (M+1)

Ejemplo 19

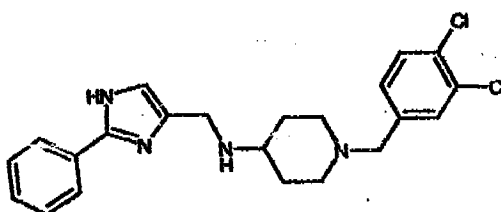
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-1[1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-5-il]metil}amina



MS: APCI(+ve) 443 (M+1)

Ejemplo 20

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(2-fenilo-1H-imidazol-4-il)metil]amina

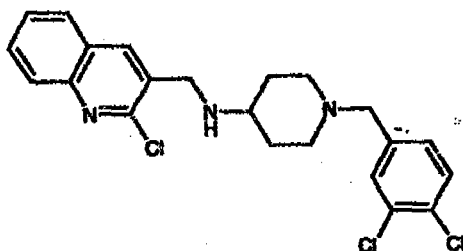


MS: APCI(+ve) 414 (M+1)

42
47
46

Ejemplo 21

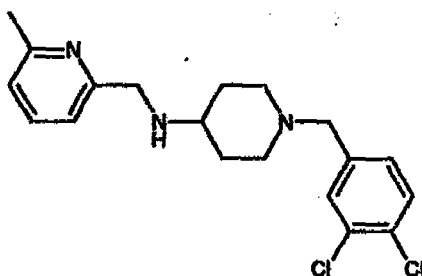
N-[(2-Cloro-3-quinolinil)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI(+ve) 434 (M+1)

Ejemplo 22

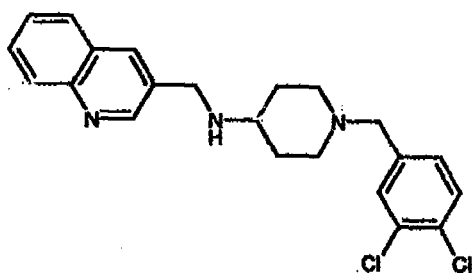
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(6-metil-2-piridinil)metil]amina



MS: APCI(+ve) 364 (M+1)

Ejemplo 23

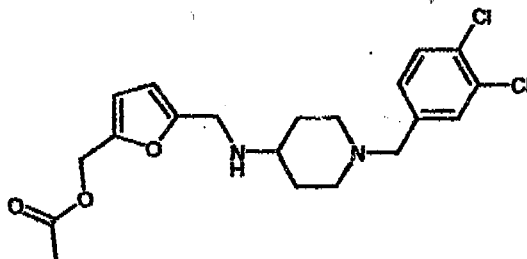
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-quinolinilmetil)amina



MS: APCI(+ve) 400 (M+1)

Ejemplo 24

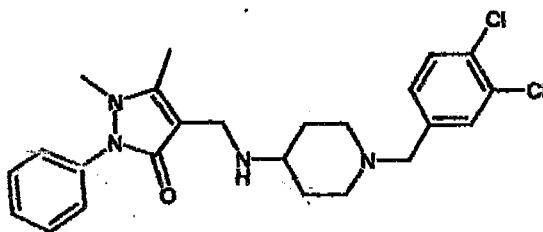
[5-({[1-(3,4-Dichlorobencil)-4-piperidinil]amino]metil)-2-furil]metil acetato



MS: APCI(+ve) 411 (M+1)

Ejemplo 25

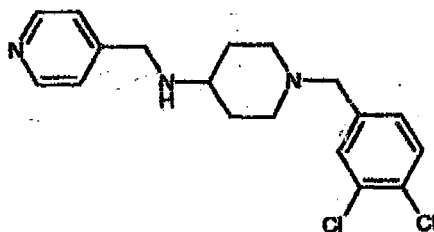
4-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-1,5-dimetil-2-fenilo-1,2dihidro-3H-pirazol-3-ona



MS: APCI(+ve) 459 (M+1)

Ejemplo 26

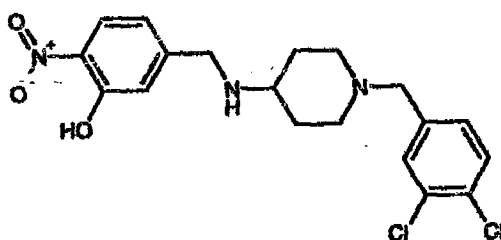
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-piridinilmetil)amina



MS: APCI(+ve) 350 (M+1)

Ejemplo 27

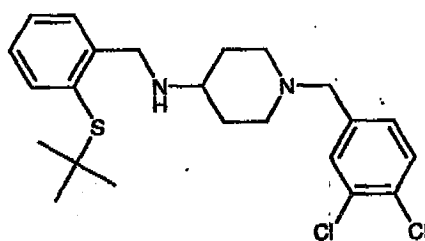
5-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-2-nitrofenol



MS: APCI(+ve) 410 (M+1)

Ejemplo 28

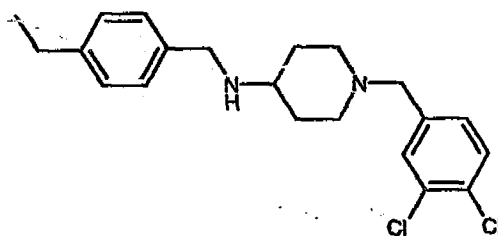
N-[2-(tert-Butilsulfanil)bencil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI(+ve) 437 (M+1)

Ejemplo 29

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-etilbencil)amina

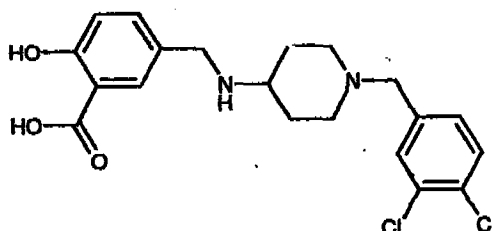


MS: APCI(+ve) 377 (M+1)

45
49

Ejemplo 30

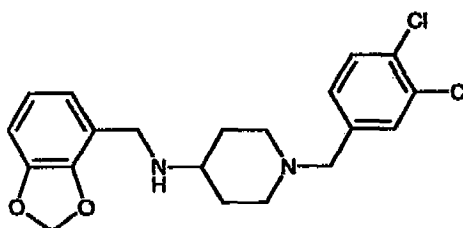
5-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino]metil)-2-ácido
hidroxibenzoico



MS: APCI(+ve) 409 (M+1)

Ejemplo 31

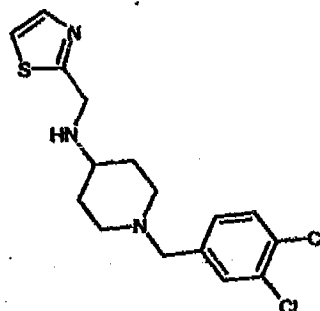
N-(1,3-Benzodioxol-4-ilmetil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI(+ve) 393 (M+1)

Ejemplo 32

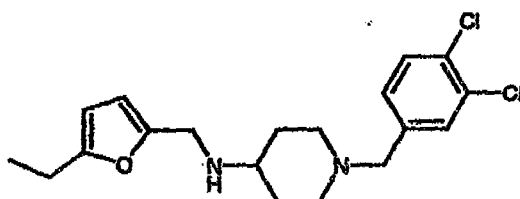
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)amina



MS: APCI(+ve) 356 (M+1)

Ejemplo 33

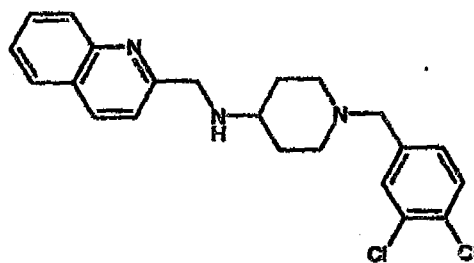
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-etil-2-furil)metil]amina



MS: APCI(+ve) 367 (M+1)

Ejemplo 34

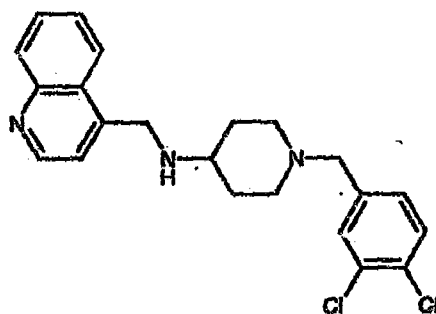
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2-quinolinilmetil)amina



MS: APCI(+ve) 400 (M+1)

Ejemplo 35

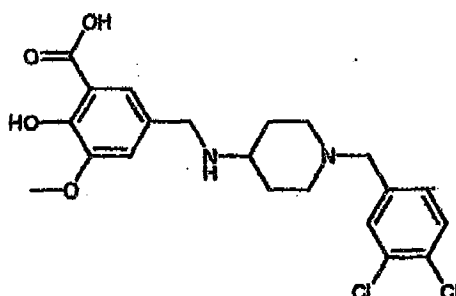
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-quinolinilmetil)amina



MS: APCI(+ve) 400 (M+1)

Ejemplo 36

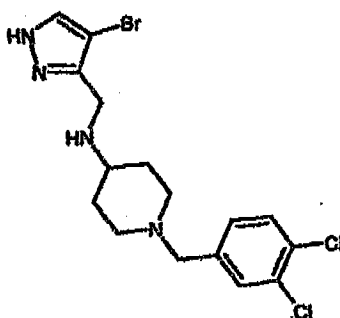
5-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-hidroxi-3-ácido metoxibenzoico



MS: APCI(+ve) 439 (M+1)

Ejemplo 37

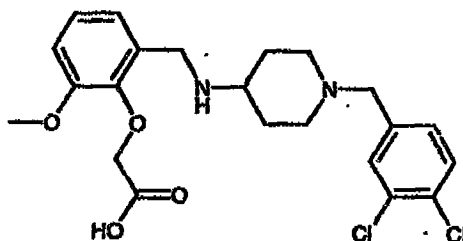
N-[(4-Bromo-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI(+ve) 419 (M+1)

Ejemplo 38

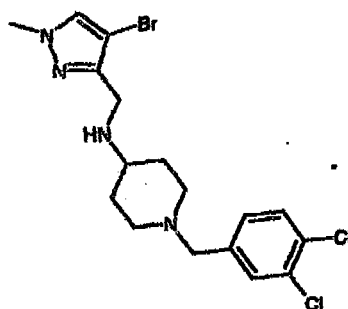
2-[2-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-píperidinil]amino}metil)-6-metoxifenoxi]ácido acético



MS: APCI(+ve) 453 (M+1)

Ejemplo 39

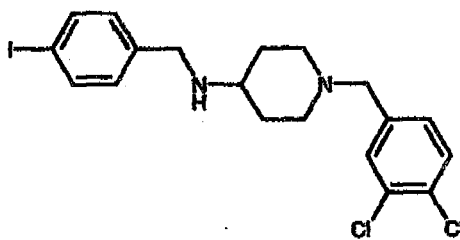
N-[(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI(+ve) 433 (M+1)

Ejemplo 40

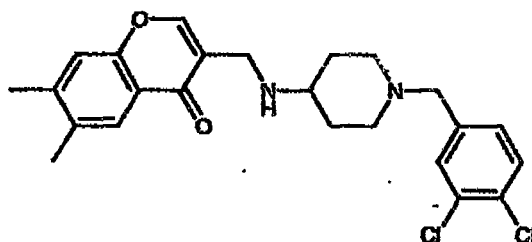
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-iodobencil)amina



MS: APCI(+ve) 475 (M+1)

Ejemplo 41

3-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil-6,7-dimetil-4H-cromen-4-ona

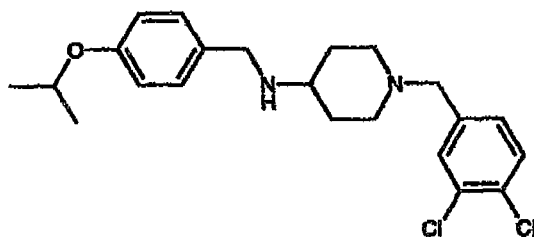


MS: APCI(+ve) 445 (M+1)

49
53

Ejemplo 42

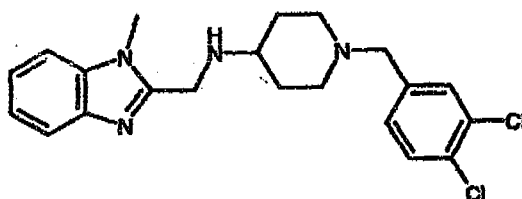
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-isopropoxibencil)amina



MS: APCI(+ve) 407 (M+1)

Ejemplo 43

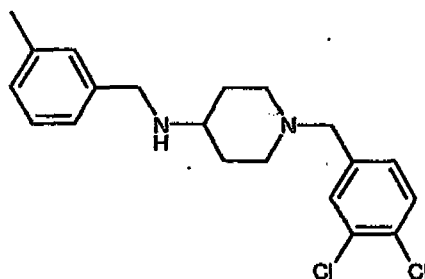
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil]amina



MS: APCI(+ve) 403 (M+1)

Ejemplo 44

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-metilbencil)amina

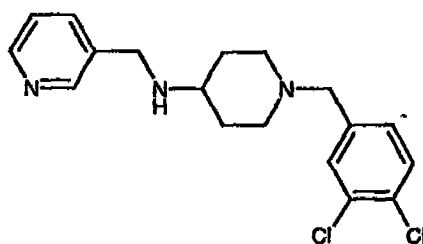


MS: APCI(+ve) 363 (M+1)

50
54

Ejemplo 45

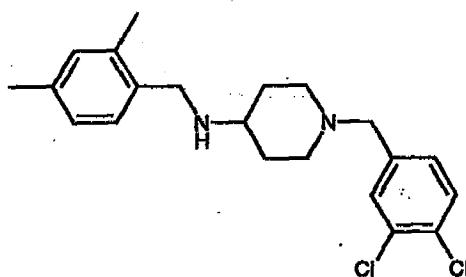
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-piridinilmetil)amina



MS: APCI(+ve) 350 (M+1)

Ejemplo 46

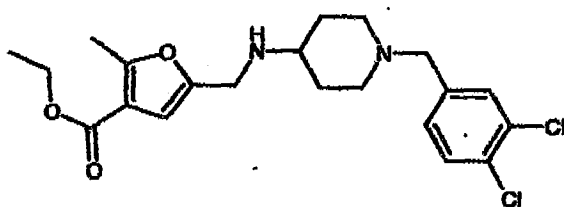
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2,4-dimetilbencil)amina



MS: APCI(+ve) 377 (M+1)

Ejemplo 47

Etil 5-({[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-metil-3-furoato



MS: APCI(+ve) 425 (M+1)

51 70
55

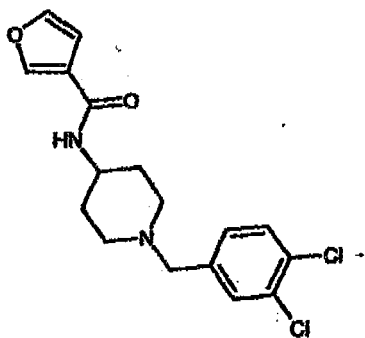
Ejemplos 48 a 73

(i) Ejemplos 48 a 73

Bromo-tris-pirrolidina-hexafluorofosfato de fósforo (2 equivalentes) se agregó a una solución del producto del paso (ii) del Ejemplo 1 (sal hidrocioruro) (1 mg), el ácido apropiado (2 equivalentes) y diisopropiletilamina (5 equivalentes) en dimetilformamida (0,17ml) y se dejó una temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de la reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (0,3 ml).

Ejemplo 48

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-furamida

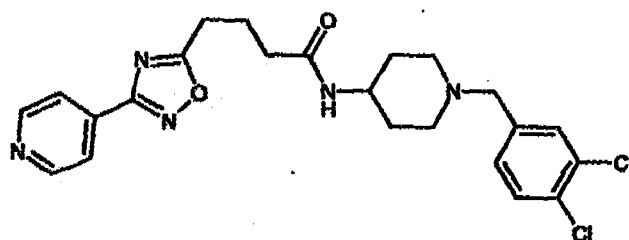


MS: APCI(+ve) 353 (M+1)

Ejemplo 49

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-[3-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butanamida

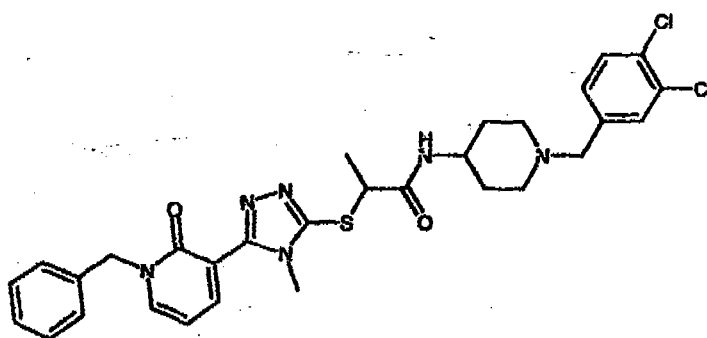
32
56



MS: APCI(+ve) 474 (M+1)

Ejemplo 50

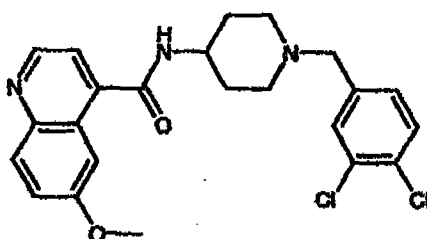
2-1[5-(1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]propanamida



MS: APCI(+ve) 611 (M+1)

Ejemplo 51

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-6-metoxi-4-quinolina carboxamida

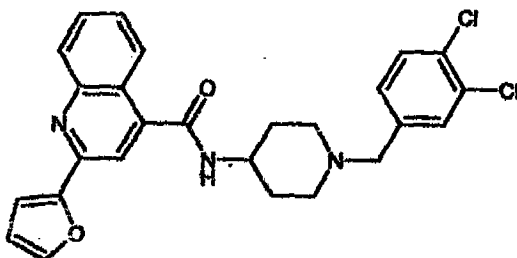


MS: APCI(+ve) 444 (M+1)

58
57

Ejemplo 52

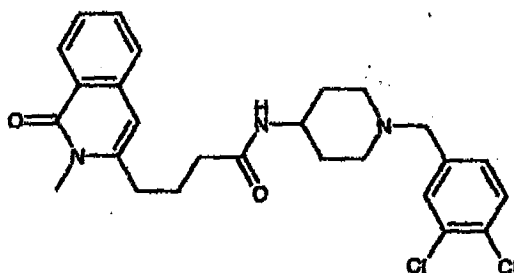
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(2-furil)-4-quinolina
carboxamida



MS: APCI(+ve) 480 (M+1)

Ejemplo 53

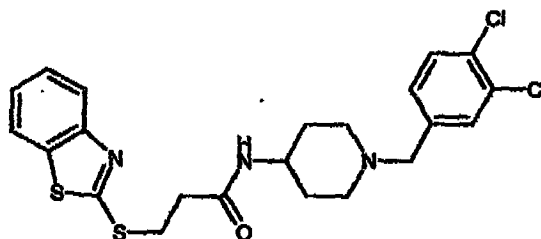
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-
isoquinolinil)butanamida



MS: APCI(+ve) 486 (M+1)

Ejemplo 54

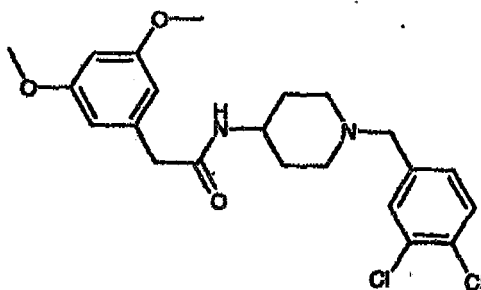
3-(1,3-Benzotiazol-2-ilsulfanil)-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]
propanamida



MS: APCI(+ve) 480 (M+1)

Ejemplo 55

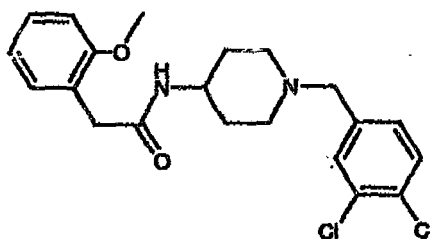
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(3,5-dimetoxifenilo)acetamida



MS: APCI(+ve) 437 (M+1)

Ejemplo 56

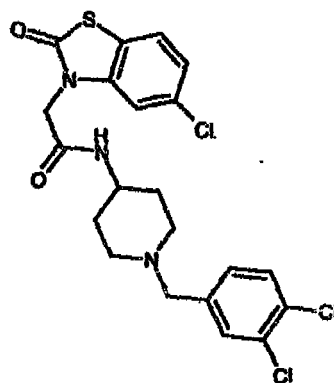
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(2-metoxifenilo)acetamida



MS: APCI(+ve) 407 (M+1)

Ejemplo 57

2-[5-Cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida

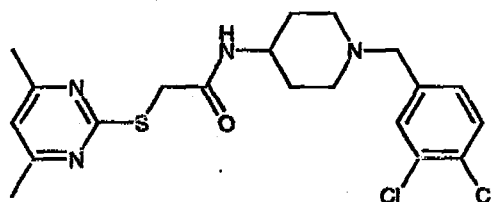


MS: APCI(+ve) 486 (M+1)

55
59

Ejemplo 58

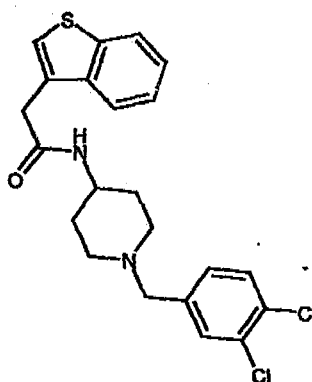
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[(4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfanil]acetamida



MS: APCI(+ve) 439 (M+1)

Ejemplo 59

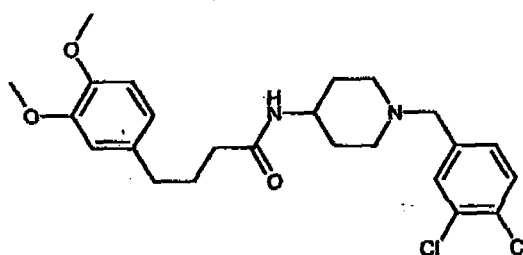
2-(1-Benzotiofen-3-il)-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida



MS: APCI(+ve) 433 (M+1)

Ejemplo 60

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(3,4-dimetoxifenilo) butanamida

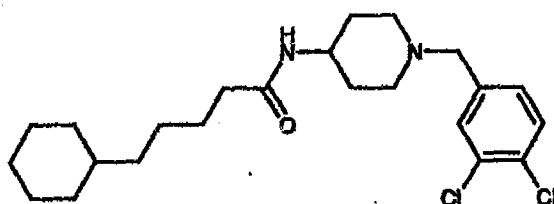


MS: APCI(+ve) 465 (M+1)

66
60

Ejemplo 61

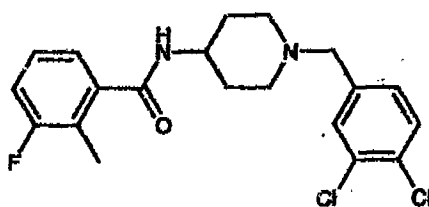
5-Ciclohexil-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]pentanamida



MS: APCI(+ve) 425 (M+1)

Ejemplo 62

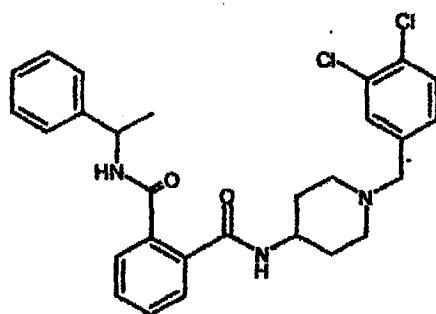
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-fluoro-2-metilbenzamida



MS: APCI(+ve) 395 (M+1)

Ejemplo 63

N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-(1-feniletil)ftalamida

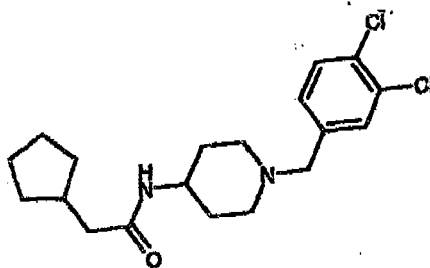


MS: APCI(+ve) 510 (M+1)

57
61

Ejemplo 64

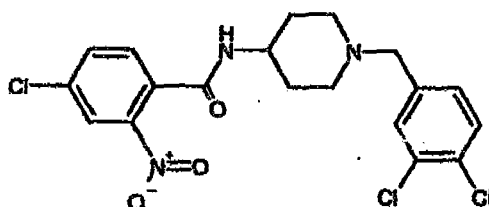
2-Ciclopentil-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida



MS: APCI(+ve) 369 (M+1)

Ejemplo 65

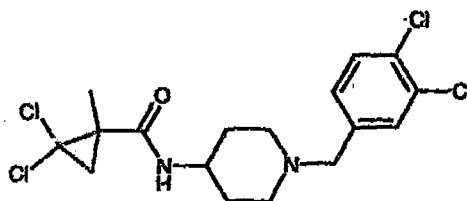
4-Cloro-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-nitrobenzamida



MS: APCI(+ve) 444 (M+1)

Ejemplo 66

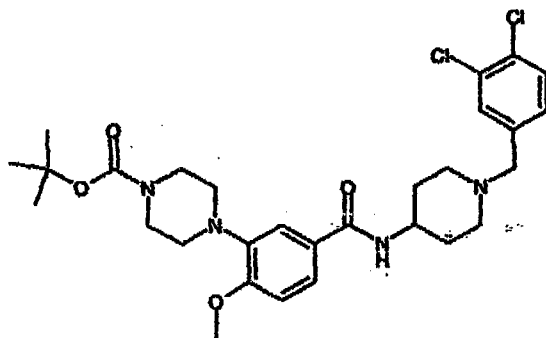
**2,2-Dicloro-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-1-metilciclopropano
carboxamida**



MS: APCI(+ve) 411 (M+1)

Ejemplo 67

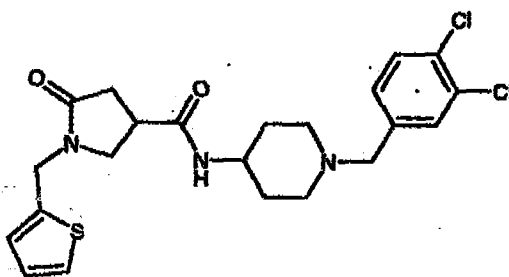
tert-Butil 4-[5-({[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino} carbonilo)-2-metoxifenilo]-1-piperazina carboxilato



MS: APCI(+ve) 577 (M+1)

Ejemplo 68

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-5-oxo-1-(2-tienilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida

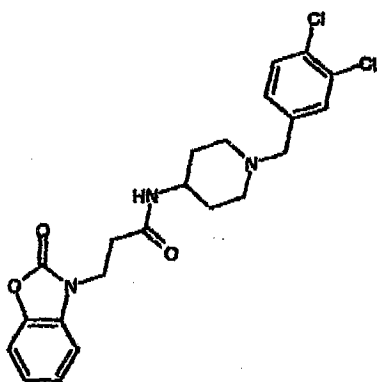


MS: APCI(+ve) 466 (M+1)

Ejemplo 69

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-[2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)il]propanamida

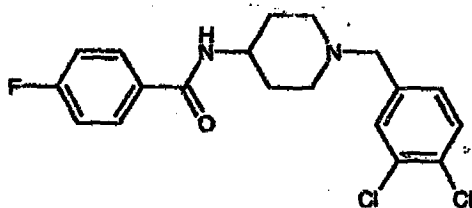
63 ~~8~~



MS: APCI(+ve) 448 (M+1)

Ejemplo 70

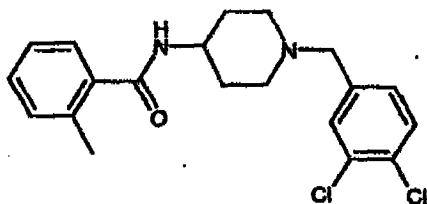
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-fluorobenzamida



MS: APCI(+ve) 381 (M+1)

Ejemplo 71

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-metilbenzamida

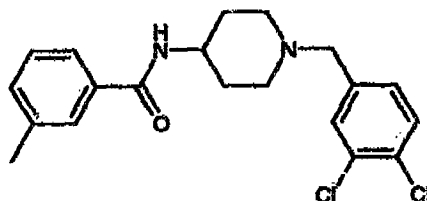


MS: APCI(+ve) 377 (M+1)

64

Ejemplo 72

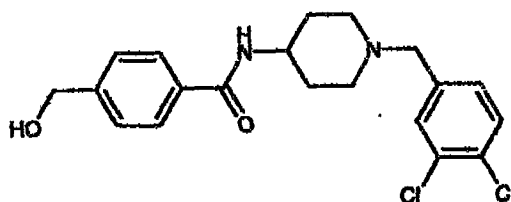
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-metilbenzamida



MS: APCI(+ve) 377 (M+1)

Ejemplo 73

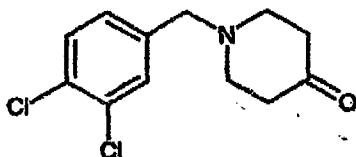
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(hidroximetil)benzamida



MS: APCI(+ve) 393 (M+1)

Ejemplos 74 a 93

(i) 1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinona



Una solución de 3,4-diclorobencil cloruro (2,8 ml), 4-quetopiperidina hidrocloreuro monohidrato y trietilamina (8 ml) en dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se fraccionó entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida. La purificación fue por

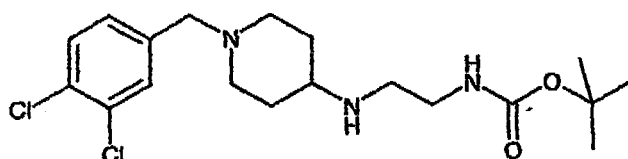
6560

cromatografía eluyendo con 40 a 50% de acetato de etilo/isohexano.

Obtenido 2,1 g.

MS: APCI(+ve) 258/60 (M+1)

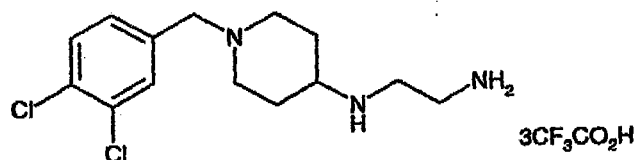
(ii) tert-Butil 2-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil carbamato



Una solución del producto del paso (i) (1,61 g), N-(tert-butoxicarbonilo)-etilendiamina (1 g) y triacetoxiborohidrido de sodio (2,12 g) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se fraccionó entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida. Obtenido 1,28 g.

MS: APCI(+ve) 402/4 (M+1)

(iii) N-1-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-1,2-etanodiamina, sal tri-trifluoroacetato



El producto del paso (ii) (1,28g) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) en diclorometano (10ml). Después de 20 horas, la solución se evaporó, el residuo se trituró con éter y el sólido (1.62g) se recogió.

MS: APCI(+ve) 302/4 (M+1)

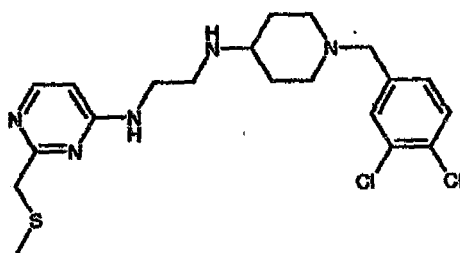
62
66

(iv) Ejemplos 74 a 93

El producto del paso (iii) (0.0026 g), el apropiado halo-aromático activado (1,25 equivalentes) y diisopropiletilamina (10 equivalentes) en 1-metil-2-pirrolidinona (0,15 ml) se calentó a 100°C durante 20 horas. La mezcla de la reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en dimetilsufóxido (0.4 ml).

Ejemplo 74

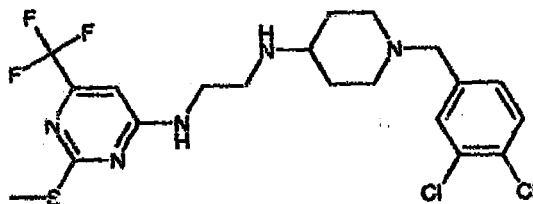
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-12-[(metilsulfanil)metil]-4-pirimidinil}-1,2-etanodiamina



MS: APCI(+ve) 440(M+1)

Ejemplo 75

N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[2-(metilsulfanil)-6-(trifluorometil)-4-pirimidinil]-1,2-etanodiamina

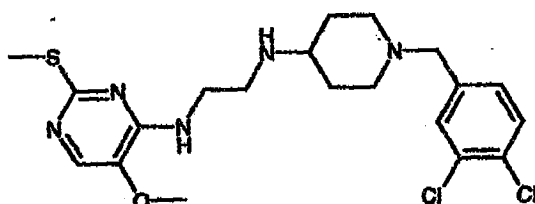


MS: APCI(+ve) 494(M+1)

67

Ejemplo 76

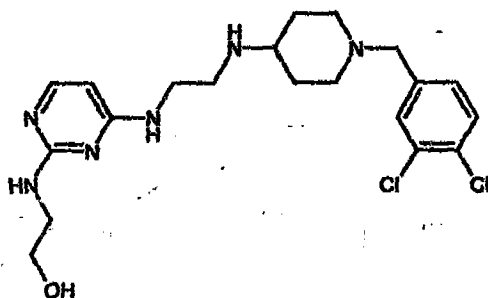
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[5-metoxi-2-(metilsulfanil)-4-pirinudinil]-1,2-etanodiamina



MS: APCI(+ve) 456(M+1)

Ejemplo 77

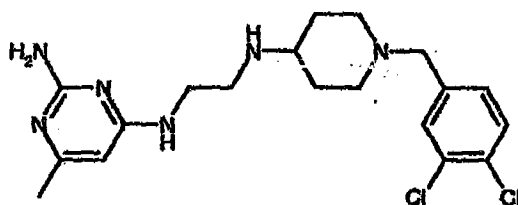
2-((4-((2-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)etil)amino)-2-pirimidinil]amino)-1-etano



MS: APCI(+ve) 439(M+1)

Ejemplo 78

N⁴-(2-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)etil)-6-metil-2,4-pirimidinadiazina

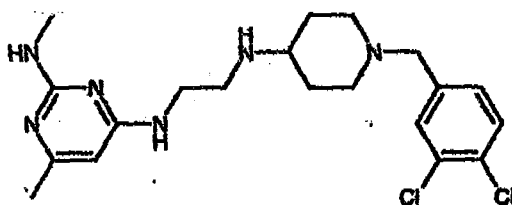


68

MS: APCI(+ve) 409(M+1)

Ejemplo 79

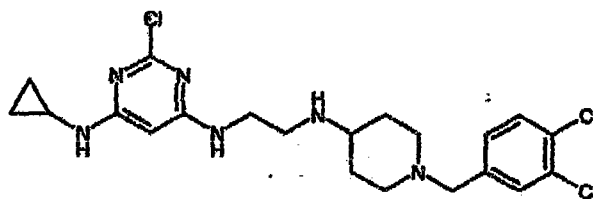
N⁴-(2-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)etil)-N²,6-dimetil-2,4-pirimidinadiazina



MS: APCI(+ve) 423(M+1)

Ejemplo 80

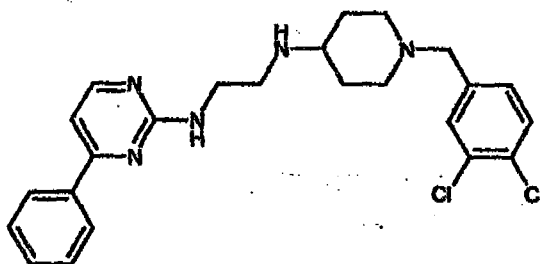
2-Cloro-N⁴-ciclopropilo-N⁶-(2-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino)etil)-4,6-pirimidinadiazina



MS: APCI(+ve) 471 (M+1)

Ejemplo 81

N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-(4-fenilo-2-pirinidínil)-1,2-etanodiamina

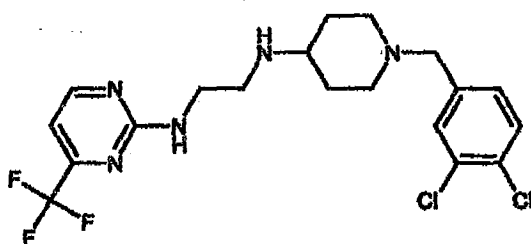


63
69

MS: APCI(+ve) 456(M+1)

Ejemplo 82

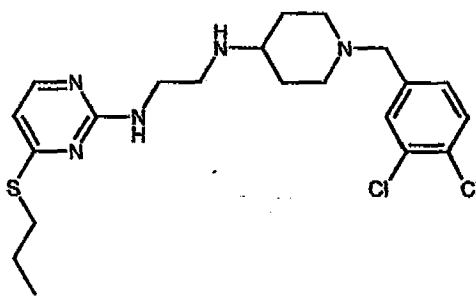
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[4-(trifluorometil)-2-pirimidinil]-1,2etanodiamina



MS: APCI(+ve) 448(M+1)

Ejemplo 83

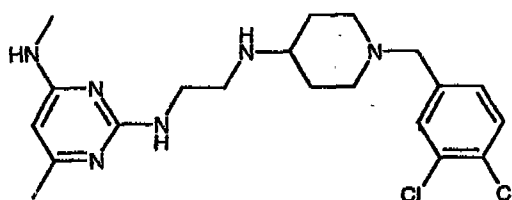
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[4-(propilsulfanil)-2-pirimidinil]-1,2-etanodiamina



MS: APCI(+ve) 454(M+1)

Ejemplo 84

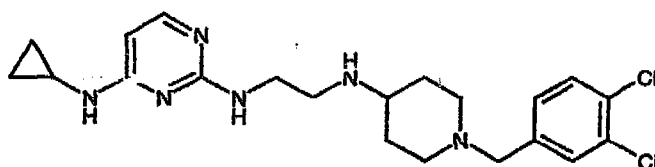
N²-(2-([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)etil)-N⁴,6-dimetil-2,4-pirimidinadiazina



MS: APCI(+ve) 423(M+1)

Ejemplo 85

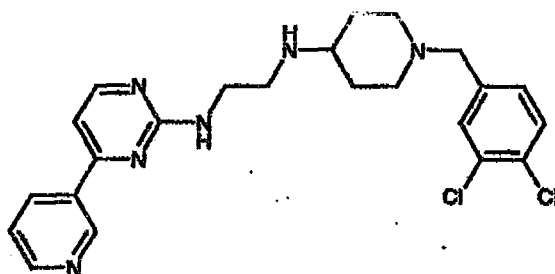
N⁴-Ciclopropilo-N²-(2-[[1-(3,4-dichlorobencil)-4-piperidinil]amino}etil)-2,4-pirimidinadiamina



MS: APCI(+ve) 435(M+1)

Ejemplo 86

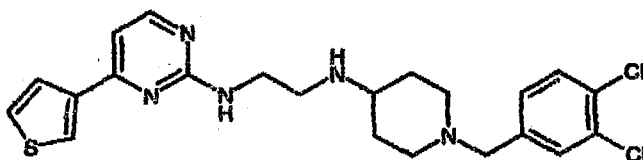
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[4-(3-piridinil)-2-pirinúdinil]-1,2- etanodiamina



MS: APCI(+ve) 457(M+1)

Ejemplo 87

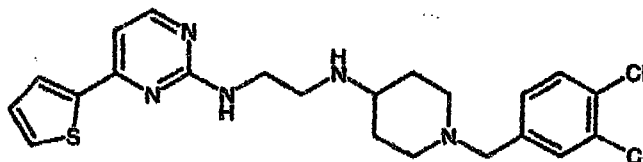
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[4-(3-tienil)-2-pirimidinil]-1,2-
etanodiamina



MS: APCI(+ve) 462(M+1)

Ejemplo 88

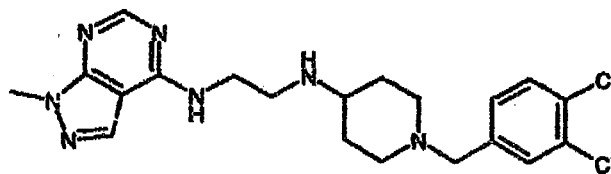
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-[4-(2-tienil)-2-pirimidinil]-1,2-
etanodiamina



MS: APCI(+ve) 462(M+1)

Ejemplo 89

N¹-[1-(3,4-Dichlorobencil)-4-piperidinil]-N²-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-
d]pirimidina-4-yl)-1,2-etanodiamina

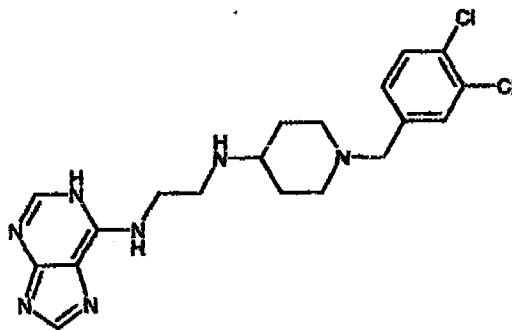


MS: APCI(+ve) 434(M+1)

68
72

Ejemplo 90

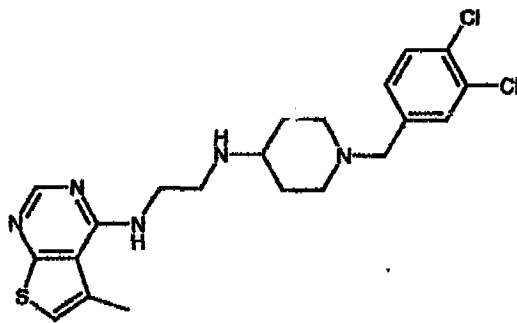
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-(1H-purin-6-il)-1,2-
etanodiamina



MS: APCI(+ve) 420(M+1)

Ejemplo 91

N¹-[1-(3,4-Diclorobenzil)-4-piperidinil]-N²-(5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-
4-il)1,2-etanodiamina

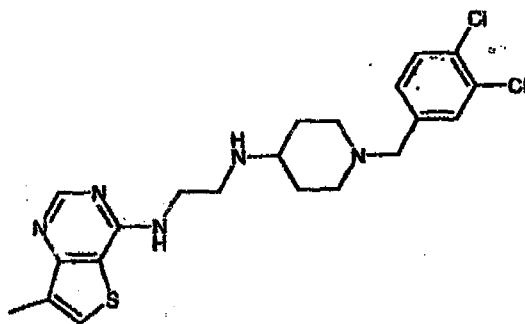


MS: APCI(+ve) 450(M+1)

Ejemplo 92

N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-
4-il)-1,2-etanodiamina

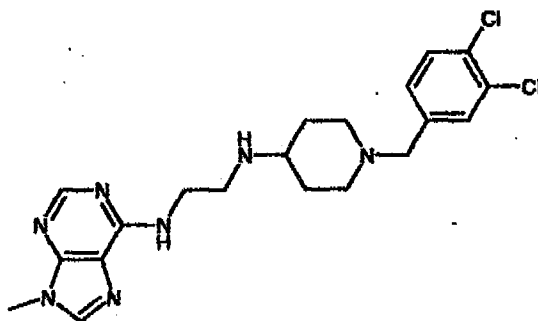
73



MS: APCI(+ve) 450(M+1)

Ejemplo 93

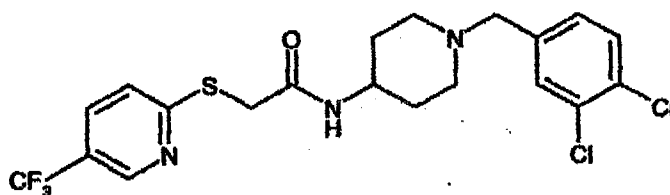
N¹-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N²-(9-metil-9H-purin-6-il)-1,2-
etanodiamina



MS: APCI(+ve) 434(M+1)

Ejemplo 94

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[5-(trifluorometil)-2-
piridinil]sulfanil} acetamida



74

Carbonildiimidazolo (0,105 g) se agregó a una solución agitada de 2-[[5-(trifluorometil)-2piridinil]sulfanil]ácido acético (0,166 g) en dimetilformamida (2 ml). Después de 1 hora una solución del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (0,3 g) en un solución de dimetilformamida y diisopropiletilamina (2 equivalentes) (1,5 ml) se agregó y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se fraccionó entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter y recogió. Obtenido 0,084 g como un sólido.

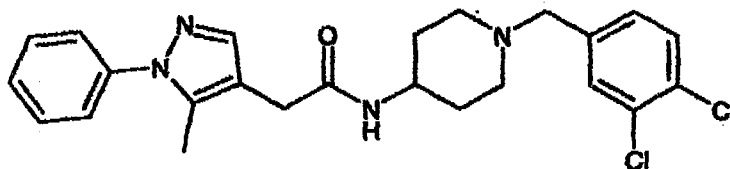
MS: APCI(+ve) 478/80 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.76(s, 1H), 8.11(d, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.59-7.53(m, 3H), 7.29(dd, 1H), 3.91(s, 1H), 3.58-3.45(m, 1H), 3.44(s, 2H), 2.70(br d, 2H), 2.03(br t, 2H), 1.70(br d, 2H), 1.46-1.37(m, 2H).

MP: 98°C

Ejemplo 95

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]2-(5-metil-1-fenilo-1H-pirazol-4-il)acetamida



El compuesto titulado se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (0,3 g) y de 2-(5-metil-1-fenilo-1H-pirazol-4-il)ácido acético (0,151 g) utilizando el método del Ejemplo 94. Obtenido 0,18 g como un sólido.

MS: APCI(+ve) 457/9 (M+1)

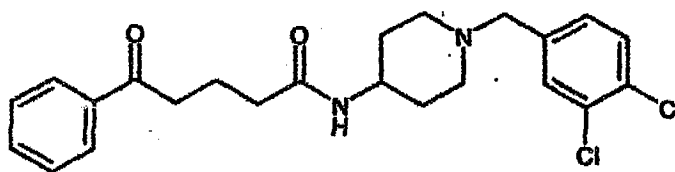
75-24

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 7.90(d, 1H), 7.59-7.38(m, 8H), 7.29(dd, 1H), 3.54-3.50(m, 1H), 3.45(s, 2H), 3.24(s, 2H), 2.72(br d, 2H), 2.24(s, 3H), 2.03(br t, 2H), 1.72(br d, 2H), 1.461.37(m, 2H).

MP: 165°C

Ejemplo 96

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-5-oxo-5-fenilpentanamida



El compuesto titulado se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (0.3g) y de 5-oxo-5-ácido fenilpentanoico (0,134 g) utilizando el método del Ejemplo 94. Obtenido 0.149 g como un sólido.

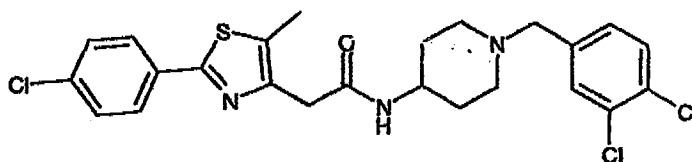
MS: APCI(+ve) 433/5 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 7.96-7.93(m, 2H), 7.72(d, 1H), 7.65-7.50(m, 5H), 7.28(dd, 1H), 3.57-3.48(m, 1H), 3.44(s, 2H), 3.01(t, 2H), 2.72-2.67(m, 2H), 2.13(t, 2H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.86-1.79(m, 2H), 1.69(br s, 2H), 1.41-1.32(m, 2H).

MP: 130°C

Ejemplo 97

2-[2-(4-Clorofenilo)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida



76

El compuesto titulado se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (0.3 g) y 2-[2(4-clorofenilo)-5-metil- 1,3-tiazol-4-yl]acetic acid (0.187g) utilizando el método del Ejemplo 94. Obtenido 0.1 g como un sólido.

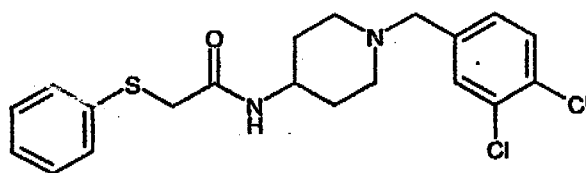
MS: APCI(+ve) 510/2 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.00(d, 1H), 7.85-7.82(m, 2H), 7.59-7.52(m, 4H), 7.29(dd, 1H), 3.57-3.51 (m, 3H), 3.44(s, 2H), 2.72(br d, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.06(t, 2H), 1.73(br d, 2H), 1.48-1.38(m, 2H).

MP: 170°C

Ejemplo 98

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(fenilsulfanil)acetamida



El compuesto titulado se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (0,3 g) y 2-(fenilsulfanil)ácido acético (0,118 g) utilizando el método del Ejemplo 94. Obtenido 0,056 g como un sólido.

MS: APCI(+ve) 409 (M+1)

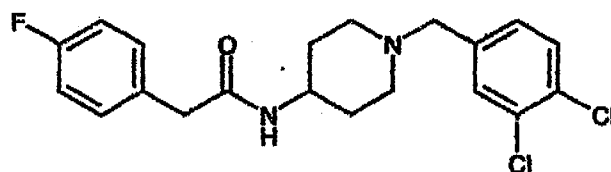
¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.00(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.36-7.27(m, 5H), 7.20- 7.16(m, 1H), 3.61(s, 2H), 3.55-3.47(m, 1H), 3.44(s, 2H), 2.69-2.66(m, 2H), 2.02(t, 2H), 1.67-1.64(m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H).

MP: 97-99°C

77 77

Ejemplo 99

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(4-fluorofenilo)acetamida



El compuesto titulado se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (0,3 g) y 2-(4-fluorofenilo)ácido acético (0,108 g) utilizando el método del Ejemplo 94. Obtenido 0,15 g como un sólido.

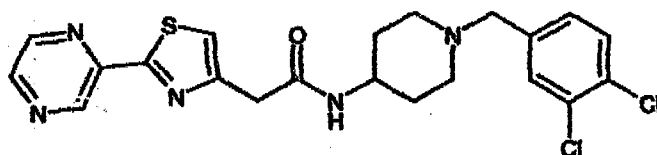
MS: APCI(+ve) 395 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 7.98(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.30-7.25(m, 3H), 7.137.07(m, 2H), 3.54-3.48(m, 1H), 3.45(s, 2H), 3.37(s, 2H), 2.72-2.69(m, 2H), 2.02(t, 2H), 1.71-1.68(m, 2H), 1.44-1.34(m, 2H).

MP: 144-7°C

Ejemplo 100

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[2-(2-pirazinil)-1,3-tiazol-4-yl]acetamida



El compuesto titulado se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (0.3 g) y 2-[2(2-pirazinil)-1,3-tiazol-4-il]ácido acético (0.155 g) utilizando el método del Ejemplo 94. Obtenido 0.08 g como un sólido.

MS: APCI(+ve) 462 (M+1)

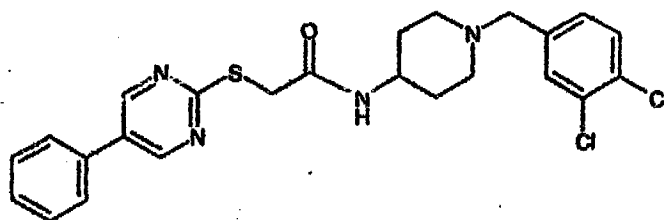
74
78

^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 9.25(d, 1H), 8.74-8.71(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.59-7.54(m, 2H), 7.31-7.28(m, 1H), 3.69(s, 2H), 3.59-3.54(m, 1H), 3.45(s, 2H), 2.74-2.71(m, 2H), 2.04(t, 2H), 1.76-1.74(m, 2H), 1.49-1.39(m, 2H).

MP: 186-9°C

Ejemplo 101

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[(5-fenilo-2-pirimidinil)sulfanil]



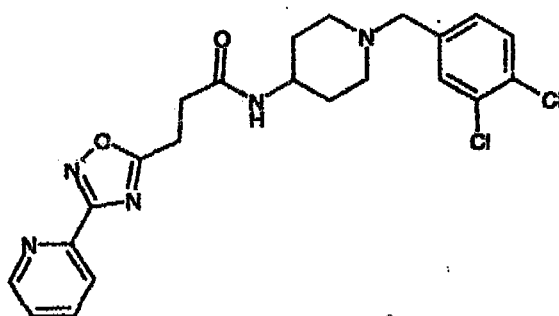
El compuesto titulado se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (0.3 g) y 2-[(5fenilo-2-pirimidinil)sulfanil]ácido acético (0,172 g) utilizando el método del Ejemplo 94. Obtenido 0,115 g como un sólido.
MS: APCI(+ve) 487/9 (M+1)

^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 8.96(s, 2H), 8.09(d, 1H), 7.78-7.75(m, 2H), 7.58-7.43(m, 5H), 7.28(dd, 1H), 3.91(s, 2H), 3.59-3.52(m, 1H), 3.44(s, 2H), 2.70(br d, 2H), 2.03(br t, 2H), 1.72(br d, 2H), 1.47-1.38(m, 2H).

MP: 157°C

Ejemplo 102

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida



El compuesto titulado se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (0,9 g) y 3-[3(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ácido propanoico (0,3 g) utilizando el método del Ejemplo 94. Obtenido 0,074 g como un sólido.

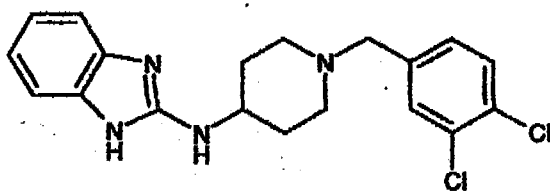
MS: APCI(+ve) 460/2 (M+1)

^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 8.76-8.74(m, 1H), 8.05-7.99(m, 2H), 7.94(d, 1H), 7.61-7.56(m, 2H), 7.52(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 3.56-3.48(m, 1H), 3.43(s, 2H), 3.19(t, 2H), 2.71-2.66(m, 4H), 2.03(t, 2H), 1.69(br d, 2H), 1.42-1.33(m, 2H).

MP: 155°C

Ejemplo 103

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-1H-benzimidazol-2-amina



(i) Etil 4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-1-piperidina carboxilato

Una solución de 2-clorobenzimidazole (1 g) y etil 4-amino-1-piperidina carboxilato (2 g) en 1-metil-2-pirrolidinone se calentó a 130°C durante 24 horas. La mezcla se fraccionó entre agua y acetato de etilo, la

capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó bajo presión reducida. La purificación se cromatografió eluyendo con 1 % trietilamina/5% metanol en diclorometano. Obtenido 0,630 g como un sólido.

TOF MS ES+ 289.1652 (M+1)

(ii) N-(4-Piperidinil)-1H-benzimidazol-2-anúne, sal dihidrocloruro

El producto del paso (i) (0,58 g) se calentó bajo reflujo con ácido clorhídrico 5 M (20 ml) durante 24 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se azeotropó con tolueno, se lavó con éter. Obtenido 0,58 g como un sólido.

TOF MS ES+ 217.1452 (M+1)

(iii) N-[I-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-1H-benzimidazol-2-amina

Trietilamina (0,223 ml) se agregó a una suspensión agitada del producto del paso (ii) (0.2 g) en dimetilformamida. Después de 5 minutos 3,4-diclorobenzaldehído (0.175 g) se agregó triacetoxiborohídrido de sodio (0,212 g) entonces y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se fraccionó entre ácido clorhídrico 2 M y éter, la capa acuosa se basificó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo/éter y el sólido se recogió. Obtenido 0,045 g.

TOF MS ES+ 375.4257 (M+1)

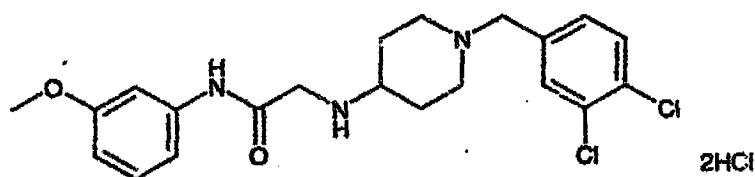
81 - 2

^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 10.6(br s, 1H), 7.60-7.56(m, 2H), 7.32(dd, 1H), 7.12-7.09(m, 2H), 6.86-6.83(m, 2H), 6.49(d, 1H), 3.55-3.49(m, 3H), 2.79-2.71(m, 2H), 2.13-1.91(m, 4H), 1.56-1.46(m, 2H).

MP: 125°C

Ejemplo 104

2- $\{[1-(3,4\text{-Diclorobencil})-4\text{-piperidinil}]amino\}$ -N-(3-metoxifenilo)
acetamida, sal dihidrocloruro



2-Cloro-N-(3-metoxifenilo)acetamida (0,241 g) se agregó a una solución agitada del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (sal dihidrocloruro) (0,4 g), trietilamina (0,608 g) in 1-metil-2-pirrolidinone (5 ml). La mezcla de la reacción se calentó a 80°C durante 6 horas y entonces se fraccionó entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y evaporó bajo presión reducida. La purificación fue por cromatografía eluyendo con cloroformo/isohexano/trietilamina/metanol 30:15:3:0.5. El producto resultante se convirtió a la sal hidrocloreuro utilizando hidrogenocloruro etéreo. Obtenido 0,135 g.

TOF MS ES+ 422.1406 (M+1)

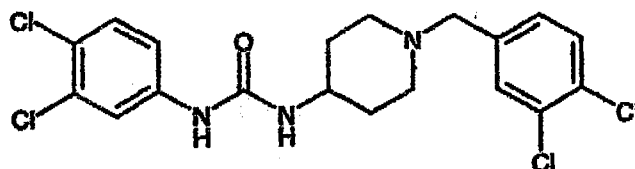
^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 11.21(br s, 1H), 10.82(s, 1H), 9.53(br s, 2H), 7.95(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.31-7.23(m, 2H), 7.15(d, 1H), 6.70(dd, 1H), 4.28(br s, 2H), 3.97(br, H), 3.73(s, 3H), 2.96(br, 2H), 2.28-2.05(m, 4H).

MP: 274-6°C

42 7/ 37

Ejemplo 105

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N'-(3,4-diclorofenilo)urea



3,4-Diclorofenilo isocianato (0.081 g) se agregó a una solución agitada del producto a partir del Ejemplo 1 paso (ii) (0,13 g), diisopropiletilamina (0,2 g) en diclorometano (4 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 20 horas y el solvente se retiró bajo presión reducida. La purificación fue mediante cromatografía eluyendo con 5% metanol/diclorometano. Obtenido 0,09 g como un sólido.

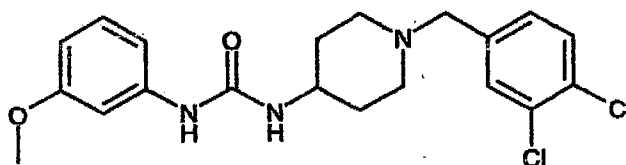
TOF MS ES+ 446.0360 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.65(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.54(s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22(dd, 1H), 6.26(d, 1H), 3.45(brs, 3H), 2.67(m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.40(m, 2H).

MP: 189-190°C

Ejemplo 106

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N'-(3-metoxifenilo)urea



3-Metoxifenilo isocianato (0,064 g) se agregó a una solución agitada del producto a partir del Ejemplo 1 paso (ii) (0,13 g), diisopropiletilamina (0,2 g) en diclorometano (4 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 20 horas y el solvente se retiró bajo presión

7
43
AZ

reducida. La purificación fue mediante cromatografía eluyendo con 5% metanol/diclorometano. Obtenido 0,09 g como un sólido.

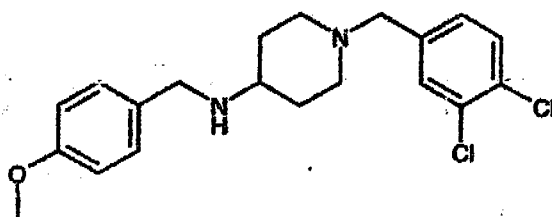
MS: APCI(+ve) 408/10 (M+1)

^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 8.32(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.13(m, 1H), 7.09(d, 1H), 6.83(dd, 1H), 6.47(dd, 1H), 6.09(d, 1H), 3.69(s, 3H), 3.46(m, 3H), 2.66(m, 2H), 2.13(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.42(m, 2H).

MP: 178-9°C

Ejemplo 107

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-metoxibencil)amina, sal dihidrocloruro



2HCl

El compuesto titulado se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (0,185 g) y 4-metoxibenzaldehído (0.49ul) utilizando el método del Ejemplo 1 paso (i). Obtenido 0.84 g como un sólido.

MS: APCI(+ve) 379/81 (M+1)

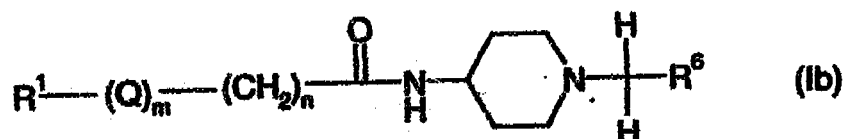
^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 11.33(br s, 1H), 9.56(br s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52(d, 1H), 6.97(d, 1H), 4.27(s, 2H), 4.07(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.39-2.94(m, 5H), 2.32-2.28(m, 2H), 2.15-2.07(m, 2H).

MP: >250°C

80
84

7

La siguiente tabla lista los Ejemplos 108 a 348 los cuales son de compuestos de fórmula (I) tofos los cuales están de acuerdo con la fórmula (Ib).



Example	R ¹	(Q) _m	n	R ⁶
108	phenyl	m=0	2	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
109	4-Br-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
110	4-NH ₂ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
111	2-Br-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
112	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
113	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
114	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
115	3-Cl-4-OH-C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
116	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
117	2-Cl-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
118	4-Cl-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃

8/ 85

119	3,4-(OH) ₂ -C ₆ H ₃	m=0	2	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
120	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
121	phenyl	m=0	4	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
122	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
123	3-F-4-OH-C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
124	3,4-methylenedioxyphenyl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
125	4-OH-C ₆ H ₄	m=0	2	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
126	4-OH-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
127	4-phenyl-phenyl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
128	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
129	3-OH-C ₆ H ₄	m=0	2	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
130	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	m=0	2	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
131	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	m=0	3	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
132	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	m=0	2	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
133	C ₆ F ₅	m=0	2	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
134	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
135	4-OCF ₃ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
136	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	m=0	3	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
137	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
138	4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
139	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	m=0	2	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
140	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
141	3,4-methylenedioxyphenyl	m=0	2	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
142	3-NH ₂ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
143	naphth-1-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
144	3-OCH ₃ -4-OH-C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
145	3-(6-Br-1-(prop-2-en-1-yl)-naphth-2-yloxymethyl)phenyl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
146	4-(4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ O)-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃

86 27

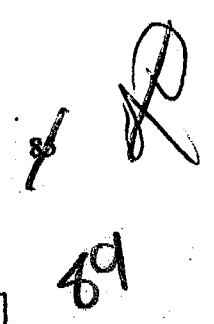
147	3-F-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
148	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	m=0	4	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
149	3-OH-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
150	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂ O)-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
151	4-(3-NO ₂ -C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
152	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
153	4-I-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
154	3-Br-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
155	2-CH ₃ -3-NO ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
156	3-OH-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
157	3-F-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
158	2-F-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
159	3,5-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
160	3-Cl-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
161	phenyl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
162	3,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
163	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	m=0	2	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
164	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
165	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
166	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
167	3,5-F ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
168	Pyridin-3-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
169	Pyridin-2-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
170	5-Br-pyridin-3-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
171	2,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
172	4-(benzyloxy)phenyl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
173	3-(benzyloxy)phenyl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
174	2-methyl-naphth-1-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
175	2-CH ₃ CH ₂ O-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
176	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
177	4-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃


88
87

178	Indol-1-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
179	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
180	Thien-2-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
181	3-Cl-4-OH-C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
182	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
183	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
184	2-Br-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
185	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
186	3-Br-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
187	3,5-F ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
188	3-NH ₂ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
189	2-(ClCH ₂ C(O)NH)- thiazol-4-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
190	3-Cl-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
191	2,5-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
192	4-OH-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
193	Indol-3-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
194	5-OCH ₃ -indol-3-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
195	Naphth-2-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
196	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
197	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
198	4-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
199	4-SO ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
200	2,4,6-(CH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
201	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
202	2-(pyrazin-2-yl)-thiazol-4- yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
203	2-CH ₃ -5-(CH ₃) ₂ CH-indol- 3-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
204	5-(pyrrolidin-1-yl)- tetrazol-2-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃


 48

205	5-(4-CH ₃ -phenyl)-tetrazol-2-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
206	3,5-F ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
207	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
208	5-Cl-benzo[b]thiophen-3-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
209	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
210	2-phenyl-5-methyl-thiazol-4-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
211	4-OCF ₃ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
212	3-methyl-5-Cl-benzo[b]thiophen-2-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
213	3-methyl-benzo[b]thiophen-2-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
214	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
215	3-NO ₂ -1,2,4-triazol-1-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
216	3,4-(NO ₂) ₂ -5-CH ₃ -pyrazol-1-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
217	4-(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
218	2,3-(CH ₃) ₂ -indol-5-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
219	3,5-(CH ₃) ₂ -4-Cl-pyrazol-1-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
220	3,5-(CH ₃) ₂ -4-NO ₂ -pyrazol-1-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
221	2,4-(NO ₂) ₂ -imidazol-1-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
222	4-NO ₂ -imidazol-1-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
223	3,5-(CH ₃) ₂ -pyrazol-1-yl	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
224	4-CH ₃ (CH ₂) ₅ -C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
225	2-CN-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
226	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	4-Cl-C ₆ H ₄
227	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	2-Br-C ₆ H ₄



228	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	3-(CO ₂ CH ₃)-4-Br-C ₆ H ₄
229	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	4-NO ₂ -C ₆ H ₄
230	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	3-benzoyl-phenyl
231	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	5-OCH ₃ -benzimidazol-2-yl
232	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	4-Br-C ₆ H ₄
233	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-phenyl
234	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
235	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	4-(2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃)CH ₂ SO ₂ -C ₆ H ₄
236	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	3,5-Br ₂ -C ₆ H ₃
237	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	Indan-5-yl
238	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	2-F-3-Cl-C ₆ H ₃
239	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	benzofurazan-5-yl
240	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	7-Cl-quinolin-2-yl
241	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃
242	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃
243	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	4-F-C ₆ H ₄
244	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	3-CO ₂ CH ₃ -4-Br-C ₆ H ₃
245	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	4-NO ₂ -C ₆ H ₄
246	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	3-benzoyl-phenyl
247	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	4-CH ₃ -naphth-1-yl
248	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-methylene-dioxyphenyl
249	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	5-OCH ₃ -benzimidazol-2-yl
250	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	3-NO ₂ -4-CH ₃ -

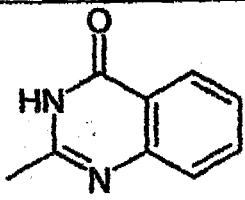
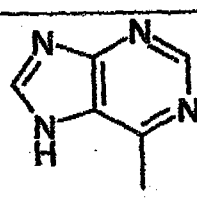
86
 90
 41

				C ₆ H ₃
251	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃
252	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	3-CH ₃ -4-OCH ₃ - C ₆ H ₃
253	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	4-(2-C(O)NH ₂ - C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄
254	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	4-Br-C ₆ H ₄
255	4-F-C ₆ H ₄	m=0	1	4-(2,6-Cl ₂ - C ₆ H ₄)CH ₂ SO ₂ - C ₆ H ₄
256	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl	m=0	2	4-Cl-C ₆ H ₄
257	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl	m=0	2	3-Cl-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃
258	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl	m=0	2	2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃
259	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl	m=0	2	4-F-C ₆ H ₄
260	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl	m=0	2	3-CF ₃ -C ₆ H ₄
261	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl	m=0	2	4-NO ₂ -C ₆ H ₄
262	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl	m=0	2	3-benzoyl-phenyl
263	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl	m=0	2	3,4-methylene- dioxypheyl
264	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl	m=0	2	3,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃
265	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl	m=0	2	3-NO ₂ -4-CH ₃ - C ₆ H ₃
266	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-	m=0	2	3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃

87
91

	oxadiazol-5-yl			
267	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl	m=0	2	3-CH ₃ -C ₆ H ₄
268	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl	m=0	2	3-CH ₃ -4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
269	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl	m=0	2	4-Br-C ₆ H ₄
270	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl	m=0	2	Indan-5-yl
271	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl	m=0	2	4-CF ₃ -C ₆ H ₄
272	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl	m=0	2	Naphth-2-yl
273	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl	m=0	2	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
274	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl	m=0	2	benzofurazan-5-yl
275	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl	m=0	2	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
276	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl	m=0	2	7-Cl-quinolin-2-yl
277	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl	m=0	2	3-Cl-C ₆ H ₄
278	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl	m=0	2	4-CF ₃ -C ₆ H ₄
279	3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl	m=0	2	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
280	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
281	4-Cl-C ₆ H ₄	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
282	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
283	4-NHC(O)CH ₃ -C ₆ H ₄	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃

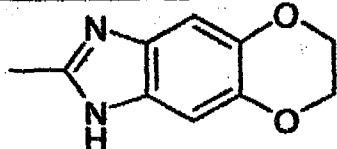
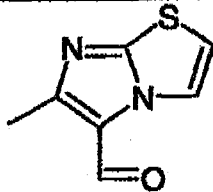
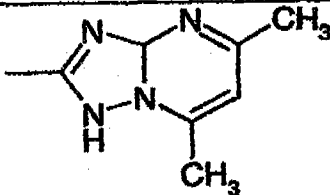
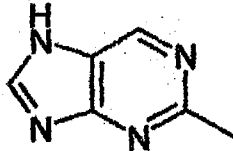
92

284	4-O(CH ₂) ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
285	3-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
286	2-C(CH ₃) ₃ -C ₆ H ₄	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
287	2-NHC(O)CH ₃ -C ₆ H ₄	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
288	3,5-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
289	2-OCH ₃ -5-NO ₂ -C ₆ H ₃	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
290	4-CN-C ₆ H ₄	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
291	2-Cl-5-CF ₃ -C ₆ H ₃	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
292	2-NO ₂ -5-CH ₃ -C ₆ H ₃	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
293	3-Cl-5-OCH ₃ -C ₆ H ₃	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
294	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
295	3-Br-C ₆ H ₄	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
296	4-I-C ₆ H ₄	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
297	3,5-F ₂ -C ₆ H ₃	O	1	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
298	4,6-(NH ₂) ₂ -pyrimidin-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
299	Benzimidazol-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
300	Thiazol-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
301		S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
302	5-NO ₂ -benzimidazol-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
303	Pyridin-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
304		S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
305	1H-1,2,4-triazol-3-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
306	Pyrimidin-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
307	1-phenyl-tetrazol-5-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
308	4,6-(CH ₃) ₂ -pyrimidin-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃

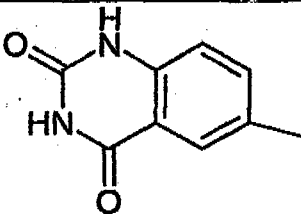
89
93

309	4-(thiophen-2-yl)- pyrimidin-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
310	2-(cyclopropyl-CH ₂ S)- 1,3,4-thiadiazol-5-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
311	4-methyl-3-(thiophen-2- yl)-1,2,4-triazol-5-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
312	3-CN-6-(CH ₃ C(O))- pyridin-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
313	1H-pyrazolo[3,4- d]pyrimidin-4-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
314	5-OCH ₃ -benzimidazol-2- yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
315	5-F-6-Cl-benzimidazol-2- yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
316	4,5-dihydrothiazol-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
317	1H-5-phenyl-1,2,4-triazol- 3-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
318	2-(thiophen-2-yl)-1,3,4- oxadiazol-5-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
319	Quinoxalin-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
320	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
321	2-(pyridin-2-yl)-1,3,4- oxadiazol-5-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
322	7-CF ₃ -quinolin-4-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
323	2-(pyridin-2-yl)-4-CH ₃ - pyrimidin-6-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
324	Naphth-1-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
325	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
326	1,3,4-thiadiazol-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
327	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃

~~96~~
94

328		S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
329	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
330	3-CN-5-CH ₃ -pyridin-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
331	4-phenyl-thiazol-2-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
332		S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
333	2-CH ₃ -1,3,4-thiadiazol-5-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
334		S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
335		S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
336	2-phenoxy-phenyl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
337	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
338	2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
339	2-CH ₃ -6-Cl-C ₆ H ₃	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
340	2-(HC≡C-CH ₂ S)-1,3,4-thiadiazol-5-yl	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
341	2-CO ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	S	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
342	4-CN-C ₆ H ₄	O	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
343	4-((CH ₃) ₂ NCH ₂)-C ₆ H ₄	O	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃

95

344		O	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
345	3-CH ₂ OH-C ₆ H ₄	O	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
346	2-OCH ₂ CH ₂ OH-C ₆ H ₄	O	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
347	4-CH ₃ (CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	O	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃
348	3-Cl-5-OCH ₃ -C ₆ H ₃	O	1	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃

Preparación General de los Ejemplos 108 a 225

PyBroP® (bromo-tris-pirrolidina-fosfonio hexafluorofosfato, 2 equivalentes) se agregó a una solución del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (sal hidrocloreto, 1 mg) el ácido apropiado (2 equivalentes) y trietilamina en 1-metil-2-pirrolidona (0,2 ml) y se dejó durante 24 horas. La mezcla de la reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (0,3 ml).

Preparación General de los Ejemplos 225-240

Paso i: tert-Butil 4-[[[(4-clorofenoxi)acetilo]lamino]-1-piperidina carboxilato preparado siguiendo el método del Ejemplo 94 utilizando (4-clorofenoxi)ácido acético (0,50g), 1, 1-carbonildiimidazolo (0,50g) y tert-butil 4-amino-1-piperidinacarboxilato (0,46g) para dar el compuesto subtitulado (0,54g).

¹H NMR (399.978 MHz, CDCl₃) δ 1.34 - 1.40 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.90 - 1.95 (2H, m), 2.86 - 2.88 (2H, m), 4.01 - 4.14 (3H, m), 4.45 (2H, s), 6.38 - 6.41 (1H, m), 6.84 - 6.87 (2H, m), 7.26 - 7.30 (2H, m).

97 87
96

Paso ii: 2-(4-clorofenoxi)-N-(4-piperidinil)acetamida

Preparado siguiendo el método del Ejemplo 1 paso (ii) utilizando tert-butil 4-[[[(4clorofenoxi)acetilo]amino]-1-piperidinacarboxilato (0,52g) para dar el compuesto subtitulado (0,35g).

¹H NMR (399.978 MHz, CDCl₃) δ 1.32 - 1.45 (2H, m), 1.93 - 1.97 (2H, m), 2.68 - 2.77 (2H, m), 3.07 - 3.11 (2H, m), 3.91 - 4.04 (1H, m), 4.45 (2H, s), 6.38 - 6.40 (1H, m), 6.84 - 6.89 (2H, m), 7.26 - 7.31 (2H, m).

Paso iii: Producto Final

Una mezcla del producto del paso (ii) (1,07 mg), el apropiado haluro de alquilo (2 equivalentes) y N,N-diisopropiletilamina (3 equivalentes) en 1-metil-2-pirrolidinona (0,18ml) se dejó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (0.4 ml).

Preparación general de los Ejemplos 241 a 255

Una mezcla de 2-(4-fluorofenilo)-N-(4-piperidinil)acetamida (W097 /36871; 0,94 mg), el apropiado haluro de alquilo (2 equivalentes) y NN-diisopropiletilamina (3 equivalentes) en 1-metil-2-pirrolidinona (0,18ml) se dejó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (0,4 ml).

Preparación general de los Ejemplos 256 a 279

Paso i: tert-Butil 4-({3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propanoil} amino)-1-piperidinacarboxilato 97

3-[3-(2-Piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ácido propanoico (0,60g) se disolvió en diclorometano (10 ml). 1,1-Carbonildiimidazolo (0,33g) se agregó seguido por tert-butil 4-amino-1-piperidinacarboxilato hidrocloreuro (0,5g) y trietilamina (0,31 ml). Después de 2 horas se agregó agua, salmuera y diclorometano y las fases se separaron. La fase orgánica se secó, filtró y evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía eluyendo con etil acetato:metanol (33:1) para dar el compuesto subtitulado (0,40g)

^1H NMR (399.98 MHz, DMSO) δ 1.22 - 1.24 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.62 - 1.71 (2H, m), 2.66- 2.71 (4H, m), 3.18 - 3.23 (2H, m), 3.65 - 3.83 (3H, m), 7.58 - 7.63 (1H), 8.01 - 8.04 (3H, m), 8.74- 8.76(1H, m).

Paso ii: N-(4-Piperidinil)-3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propanamida tert-Butil 4-({3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propanoil} amino)-1-piperidinacarboxilato (0,40g) se disolvió en diclorometano (6 ml) y trifluoro ácido acético (3 ml) se agregó. Después de 2 horas se agregó agua, 2N hidróxido de sodio y diclorometano y las fases se separaron. La fase orgánica se secó, filtró y evaporó para dar el compuesto subtitulado (0,19 g).

^1H NMR (399.978 MHz, CDCl_3) δ 1.35 - 1.45 (2H, m), 1.86 - 1.97 (2H, m), 2.69 - 2.84 (4H, m), 3.09 - 3.13 (2H, m), 3.32 - 3.36 (2H, m), 3.86 - 3.95 (1H, m), 5.82 - 5.84 (1H, m), 7.42 - 7.45 (1H, m), 7.83 - 7.87 (1H, m), 8.10 - 8.12 (1H, m), 8.78 - 8.79 (1H, m).

98

Paso iii: Producto Final

Una mezcla del producto del paso (ii) (1,21 mg), el apropiado haluro de alquilo (2 equivalentes) y N,N-diisopropiletilamina (3 equivalentes) en 1-metil-2-pirrolidinona (18 ml) se dejó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (0,4 ml).

Preparación general de los Ejemplos 280 a 296

Paso i: 2-Cloro-N-[1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinil]acetamida preparada siguiendo el método general de preparación de los Ejemplos 297 a 357 paso (iii) utilizando 1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinamina hidrocioruro (2,0 g), N,N-diisopropiletilamina (5,55ml) y cloruro cloroacetilo (0,55 ml) para dar el compuesto subtitulado (1,0g).

^1H NMR (399.978 MHz, CDCl_3) δ 1.48 - 1.61 (2H, m), 1.91 - 1.94 (2H, m), 1.95 - 2.18 (2H, m), 2.77 - 2.80 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.78 - 3.87 (1H, m), 4.04 (2H, s), 7.13 - 7.16 (1H, m), 7.37 - 7.43 (2H, m).

Paso ii: Producto Final

Una mezcla del producto del paso (i) (1,34 mg), el apropiado fenol (1,5 equivalentes) y tert-butoxido de potasio (1,4 equivalentes) en 1-metil-2-pirrolidinona (0,13 ml) se dejó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (0,4 ml).

Preparación general de los Ejemplos 297 a 340

99

Paso i: Ácido carbámico, [1-[(3,4-difluorofenilo)metil-4-piperidinil]-, 1,1-dimetiletil éster

Ácido carbámico, 4-piperidinil-, 1,1-dimetiletil éster (6.95g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (70 ml). 3,4-Difluorobencilbromuro (4.55 ml) y carbonato de potasio (16.0g) se agregó. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó una solución de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua (dos veces) y salmuera, entonces se secó, filtró y evaporó. El residuo se trituró con éter:iso-hexano (1:1) para dar el compuesto subtitulado (8.13g)

^1H NMR (399.978 MHz, CDCl_3) δ 1.36 - 1.43 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.91 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.08 (td, $J = 11.4, 2.7$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.42 - 3.55 (m, 1H), 4.38 - 4.47 (m, 1H), 6.96 - 7.02 (m, 1H), 7.04 - 7.11 (m, 2H), 7.13 - 7.19 (m, 1H)

Paso ii: 1-[(3,4-Difluorofenilo)metil]-piperidin-4-ilamina ácido carbámico dihidrocloruro, [1-[(3,4-difluorofenilo)metil-4-piperidinil]-, 1,1-dimetiletil éster se suspendió en 6N ácido clorhídrico (100 ml). Después de 16 horas el exceso de ácido clorhídrico se evaporó y el residuo se azeotropó con tolueno, se secó y evaporó para dar el compuesto subtitulado (8.10 g).

^1H NMR (399.98 MHz, DMSO) δ 1.91-2.01(2H,m), 2.31-2.47(2H,m), 2.86-3.20(2H,m), 3.54-3.66(3H,m), 4.75-4.83(2H,s), 7.26-7.61(3H,m).

100/101

Paso iii: 2-Cloro-N-[1-[(3,4-difluorofenilo)metil]-piperidin-4-il]-acetamida 1-[(3,4-Difluorofenilo)metil]-piperidin-4-ilamina dihidrocloruro (3,18g) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml). Diisopropiletilamina (6,84g) y cloruro cloroacetilo (1.33g) se agregó. Después de 3 horas agua, salmuera y acetato de etilo se agregaron y las fases se separaron. La fase orgánica se secó, filtró y evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto subtitulado (0,72 8g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 - 1.59 (2H, m), 1.93 (2H, dt), 2.14 (2H, td), 2.78 (2H, d), 3.43 (2H, s), 3.76 - 3.91 (1H, m), 4.04 (2H, s), 6.39 - 6.51 (1H, m), 6.98 - 7.02 (1H, m), 7.08 (1H, dd), 7.17 (1H, ddd).

Paso iv: Producto final

El producto del paso (iii) (1,21 mg) se disolvió en dimetilsulfóxido (50 μl) y diisopropiletilamina (1,55mg, 3 equivalentes) se agregó como una solución en dimetilsulfóxido (50 μl). El tiol apropiado se agregó (1 equivalente) en dimetilsulfóxido (40 μl) y la mezcla de la reacción se dejó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de la reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (400 μl).

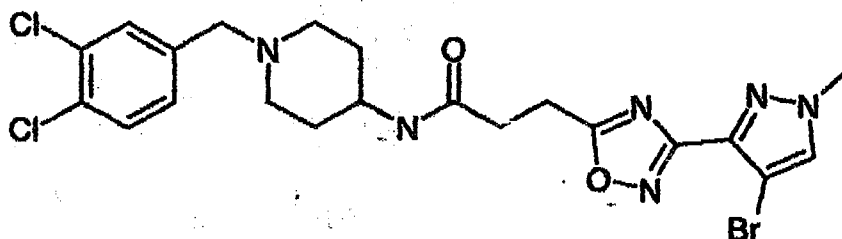
Preparación General de los Ejemplos 341 a 348

Preparado a partir del producto de la preparación general para los ejemplos 297 a 340 paso (iii) y el fenol apropiado siguiendo el método de los Ejemplos 280 a 296 paso (ii).

97
10/1/22

Ejemplo 351

3-[3-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N-[1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinil]propanamida



Paso i: Metil 4-[[1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinil]amino}-4-oxobutanoato

A una solución de 1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinamina hidrocloreto (3,50g) en diclorometano (100 ml) se agregó metil 4-cloro-4-oxobutanoato (2,00 g) gota a gota. Trietilamina (3,90g) se agregó y la reacción se agitó bajo nitrógeno durante 2 horas. Una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturado se agregó entonces con la solución extractada tres veces con diclorometano. La fase orgánica encharcada se lavó una vez con agua, una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración el solvente se retiró bajo presión reducida para dejar metil 4-[[1-(3,4diclorobenocil)-4-piperidinil]amino}-4-oxobutanoato (3,00g).

MS (+veES) 373 ((M+H)⁺)

Paso ii: Litio 4-[[1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinil]amino}-4-oxobutanoato

A una solución de metil 4-[[1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinil]amino}-4-oxobutanoato (3,72g) en metanol (30 ml) se agregó

98
102 13

hidróxido de litio (0,41g) en agua (10 ml) la cual se agitó bajo nitrógeno durante 48 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida, el residuo se trituró con éter y se filtró para dejar litio 4-[[1-(3,4diclorobencilo)-4-piperidinil]amino]-4-oxobutanoato (3,50 g).

MS (+veES) 359((M+H)⁺)

Paso iii: 3-[3-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]- N-[1-(3,4diclorobencilo)-4-piperidinil]propanamida

A litio 4-[[1-(3,4-diclorobenzyl)-4-piperidinil]amino]-4-oxobutanoato (0,292 g) en diclorometano (6 ml) se agregó dimetilformamida (1,5 ml), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocioruro (0,183 g), 1-hidroxibenzotriazolo hidrato (0,130 g), 4-bromo-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazolo-3-carboximidamida (0,175 g) y trietilamina (0,161g). La reacción se dejó agitar durante 24 horas antes de retirar el diclorometano bajo presión reducida. Se agregó piridina (5 ml) y se calentó bajo reflujo durante 5 horas. La piridina se retiró bajo presión reducida, seguido por la adición de agua. La solución se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica encharcada se lavó una vez con agua, una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtración el producto se azeotropó dos veces con tolueno y se purificó por fase inversa hplc (RPHPLC; 75%-5%, 0,1% acetato de amonio/acetonitrilo). El solvente se retiró bajo presión reducida para dar el compuesto titulado (0,164 g).

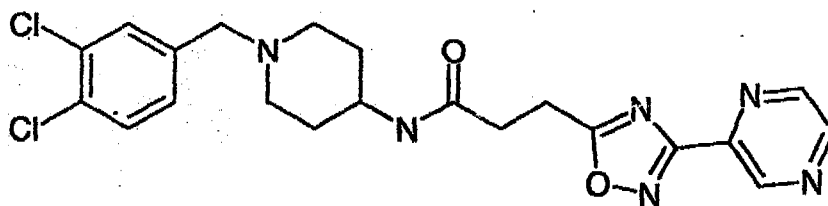
MS (+veAPC) 543((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO): δ 8.21-8.17(1H,m); 7.95-7.76(1H,m); 7.60-7.54(1H,m); 7.35-7.25(1H,m); 4.35-4.21(1H,m); 3.93(2H,s); 3.44-

3.35(2H,m); 3.19-3.14(3H,m); 2.73- 2.64(2H,m); 2.58(3H,s); 2.00-1.89(2H,m); 1.73-1.60(2H,m); 1.36-1.24(1H,m).

Ejemplo 352

N-[1-(3,4-Diclorobencilo)-4-piperidinil]-3-[3-(2-pirazinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida



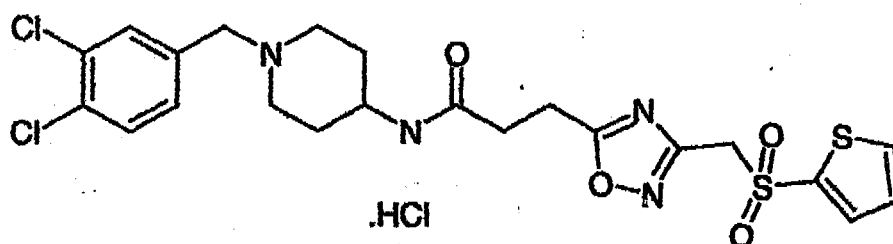
A litio 4-[[1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinil]amino]-4-oxo-butanoato (Ejemplo 351, paso ii) (0,292g) en diclorometano (6 ml) se agregó N,N-dimetilformamida (1,5 ml), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocioruro (0. 183g), 1 hidroxibenzotriazolo hidrato (0,130 g), N'-hidroxi-2-pirazinacarboximidamida (0,110 g) y trietilamina (0,161 g). La mezcla de la reacción se dejó agitar durante 24 horas antes del retiro de diclorometano bajo presión reducida. Se agregó piridina (5 ml) y se calentó bajo reflujo durante 5 horas. La piridina se retiró bajo presión reducida seguido por la adición de agua. La solución se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica encharcada se lavó una vez con agua, una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtración el producto se azeotropó dos veces con tolueno y se purificó mediante RPHPLC (75%-5%, 0,1% acetato de amonio/acetonitrilo). El solvente se retiró bajo presión reducida para dar el compuesto titulado (0,067 g).

MS (+veAPC) 461 ((M+H)⁺)

^1H NMR (DMSO) δ 9.23(1H,s); 8.81-8.45(2H,m); 7.96-7.94(1H,m); 7.58-7.56(1H,m); 7.53-7.52(1H,m); 7.29-7.26(1H,m); 3.55-3.48(1H,m); 3.43(2H,s); 3.24-3.20(2H,m); 2.712.68(4H,m); 2.03-1.98(2H,m); 1.70-1.68(2H,m); 1.42-1.33(2H,m).

Ejemplo 353

N-[1-(3,4-Diclorobencilo)-4-piperidinil]-3-{3-[(2-tienilsulfonil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propanamida hidrocloreto



Paso i: 3-{3-[(2-Tienilsulfonil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}ácido propanoico (IZ)-N'-hidroxi-2-(2-tienilsulfonil)etanimidamida (0,250g) con dihidro-2,5-furandiona (0.114g) en dimetilformamida (0.2ml) se calentó a 120°C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar y se trituro con éter dietilo y filtró para dejar 3-{3-[(2-tienilsulfonil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}ácido propanoico (0,332g).

MS (+veES) 303 ((M+H)⁺)

Paso ii: N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-{3-[(2-tienilsulfonil)metil]-1,2,4oxadiazol-5-il}propanamida hidrocloreto 3-{3-[(2-tienilsulfonil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}ácido propanoico (0,332g) en diclorometano se agitó bajo nitrógeno. Cloruro oxalilo (0.252g) se agregó gota a gota seguido por la adición de una gota de dimetilformamida. Después de 30 minutos el solvente y cloruro de oxalilo se retiró bajo

101
105

presión reducida seguido por la adición de diclorometano (10 ml), 1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinamina hidrocloreto (0,347 g), y trietilamina (0,202g) y se dejó agitar durante 2 horas bajo nitrógeno. Se agregó carbonato de hidrógeno de sodio saturado a la reacción con la solución resultante siendo extractada tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas encharcadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida para dejar un aceite castaño. Este aceite se purificó por RPHPLC (75%-5%, 0,1% acetato de amonio/acetonitrilo) seguido por cromatografía utilizando 3% etanol/diclorometano. El solvente se retiró bajo presión reducida, seguido por la adición de cloruro de hidrógeno en éter dietilo, filtró y se secó para dejar N-[1-(3,4diclorobencilo)-4-piperidinil]-3-{3-[(2-tienilsulfonil)metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida hidrocloreto (0,04g) como un sólido amarillo pálido.

MS (+veES) 545 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 10.51(1H,s); 8.21-8.13(2H,m); 7.91(1H,s); 7.77-7.71(2H,m); 7.58-7.55(1H,m); 7.28-7.26(1H,m); 5.07-5.05(2H,m); 4.26-4.25(2H,m); 3.92(1H,m); 3.343.31(2H,m); 3.15-3.08(2H,m); 3.02-2.94(2H,m); 2.60-2.58(2H,m); 1.92-1.84(2H,m); 1.801.70(2H,m).

Ejemplo 354

N-[1-(3,4-Diclorobencilo)-4-piperidinil]-3-[3-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida

Paso i: 3-[3-(4-Piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ácido propanoico N'-hidroxi-4-piridinacarboximidamida (0,300 g) con dihidro-2,5-furandiona (0,217g) en dimetilformamida (2 gotas) se calentó a reflujo 4 veces 30

segundos en un microondas CEM MARS 5 a 100% de 300 W para dejar una masa fundida. La reacción se dejó enfriar y se trituro con etanol y se filtró para dejar 3-[3-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ácido propanoico (0,241g).

MS (+veES) 220 ((M+H)⁺)

Paso ii: N-[1-(3,4-Diclorobencilo)-4-piperidinil]-3-[3-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]propanamida.

Para el método hacer referencia al Ejemplo 353 paso ii.

La purificación se llevó a cabo vía cromatografía (2,5% etanol/diclorometano). El solvente se retiró bajo presión reducida para dejar N-[1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinil]-3-[3-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida (0,154g) como un sólido en crema pálida.

MS (+veES) 460 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 8.81-8.79(2H,m); 7.96-7.90(3H,m); 7.60-7.56(2H,m); 7.30-7.27(1H,m); 3.53-3.51(1H,m); 3.44(2H,s); 3.23-3.19(2H,m); 2.71-2.68(4H,m); 2.05-1.97(2H,m); 1.71-1.67(2H,m); 1.44-1.32(2H,m).

Ejemplo 355

Cis-N-[1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinil]-2-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropanocarboxamida

107

Paso i: Cis-2-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropano ácido carboxílico N'-hidroxi-2-piridinacarboximidamida (0,137g) con 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (0,112g) en dimetilformamida (2 gotas) se calentó durante 4 veces 30 segundos en un microondas CEM MARS 5 a 100% de 300 W para dejar una masa fundida. La reacción se dejó enfriar y se trituró con éter dietilo y filtró para dejar Cis-2-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropano ácido carboxílico (0,200g).

MS (+veES) 232 ((M+H)⁺)

Paso ii: Cis-N-[1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinil]-2-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropano carboxamida

Cis-2-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropano ácido carboxílico (0,139 g) y N,N'-carbonildiimidazolo (0,110 g) en diclorometano se agitó bajo nitrógeno durante 1 hora. 1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinamina hidrocloreto (0,198 g), y trietilamina (0,121 g) se agregó entonces y se dejó agitar durante 24 horas bajo nitrógeno. Carbonato de hidrógeno de sodio saturado se agregó a la reacción con la solución resultante extractada tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas encharcadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida para dejar un aceite. Este aceite se purificó por RPHPLC (75%-5%, 0,1% acetato de amonio/acetonitrilo). El solvente se retiró bajo presión reducida para dejar Cis-N-[1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinil]-2-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclo propano carboxamida (0,054 g) como un sólido blanco.

MS (+veES) 472 ((M+H)⁺)

104
~~108~~ / 204

¹H . NMR (DMSO) δ 8.74-8.73(1H,m); 8.26-8.24(1H,m); 8.03-7.98(2H,m); 7.59- 7.55(2H,m); 7.51(1H,s); 7.27-7.25(1H,m); 3.44-3.37(3H,m); 2.67-2.63(3H,m); 2.27-2.21(1H,m); 2.00-1.89(2H,m); 1.66-1.65(2H,m); 1.59-1.56(1H,m); 1.48-1.43(1H,m); 1.37-1.32(2H,m).

Ejemplo 356

N-[1-(3,4-Diclorobencilo)-4-piperidinil]-3-[3-(2-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]propanamida

Paso i: 3-[3-(2-Piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]ácido propanoico 2-Piridinacarbohidrazonamida (0,136 g) y dihidro-2,5-furandiona (0,100 g) en 1 ml de dimetilacetamida se calentó 10 veces 30 segundos en un microondas CEM MARS 5 a 100% de 300 W bajo nitrógeno para dejar 3-[3-(2-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]ácido propanoico en 1 ml de dimetil acetamida.

MS (-veES) 217 ((M-,H)⁺)

Paso ii: N-[1-(3,4-Diclorobencilo)-4-piperidinil]-3-[3-(2-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]propanamida

3-[3-(2-Piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]ácido propanoico (0,218 g en 1 ml dimetilacetamida) y N,N'-carbonildiimidazolo (0,250 g) en diclorometano se agitó bajo nitrógeno durante 30 minutos. 1-(3,4-Diclorobencilo)-4-piperidinamina hidrocloreto (0,316 g), y trietilamina (0,218 g) se agregó entonces y se dejó agitar durante 2 horas bajo nitrógeno. Hidróxido de sodio 1M se agregó a la reacción con la solución resultante lavada tres veces con diclorometano. La fase acuosa se acidificó con ácido acético glacial, con el agua/ ácido acético retirado bajo presión

reducida. El agua se agregó entonces y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas encharcadas se extrajeron una vez con agua y el agua se retiró bajo presión reducida para dejar un sólido blanco. Este se trituroó entonces con éter dietilo/diclorometano, se filtró y se purificó por RPHPLC (75%-5%, 0,1% acetato de amonio/acetonitrilo), el solvente se retiró para dejar N-[1-(3,4-diclorobencilo)-4-piperidinil]-3-[3-(2-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]propanamida (0,02 g).

MS (+veES) 459 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 8.66-8.65(1H,m); 8.03-8.01(1H,m); 7.95-7.91(1H,m); 7.83-7.81(1H,m); 7.58-7.56(1H,m); 7.52(1H,m); 7.47-7.44(1H,m); 7.29-7.27(1H,m); 3.55-3.50(1H,m); 3.43(2H,s); 2.93-2.89(2H,m); 2.68-2.67(2H,m); 2.55-2.49(2H,m); 2.04-1.98(2H,m); 1.70-1.68(2H,m); 1.42-1.32(2H,m).

Ejemplo 357

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(3-fenilo-1H-1,2,4-triazol-5-il) acetamida (3-Fenilo-1H-1,2,4-triazol-5-il)ácido acético (0.020g) y N,N'-carbonildiimidazolo (0,016g) y cloro metano se agitó bajo nitrógeno durante 30 minutos. 1-(3,4Diclorobencil)-4-piperidinamina hidrocioruro (0.031g) y trietilamina (0.036g) se agregó entonces y se dejó agitar durante 1 hora bajo nitrógeno. El carbonato de hidrógeno de sodio saturado se agregó a la reacción con la solución resultante extractada tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas encharcadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida a un sólido blanco. Este se purificó por RPHPLC (75%-5%, 0,1%acetato de amonio/acetonitrilo). Carbonato de hidrógeno de sodio saturado se agregó a las fracciones

encharcadas recogidas con la solución resultante extractada tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas encharcadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida para dejar N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(3-fenilo-1H-1,2,4-triazol-5-il)acetamida (0,031 g).

MS (+veES) 444 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 8.18-8.15(1H,m); 7.98-7.95(2H,m); 7.59-7.54(2H,m); 7.49-7.41(3H,m); 7.31-7.29(1H,m); 3.63(2H,s); 3.57-3.47(1H,m); 3.45(2H,s); 2.74-2.70(2H,m); 2.08-2.01(2H,m); 1.77-1.74(2H,m); 1.48-1.38(2H,m).

Ejemplo 358

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(5-fenilo-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida acetato

3-(5-Fenilo-1,3,4-oxadiazol-2-il)ácido propanoico (0,175g) y N,N'-carbonildiimidazolo (0,148g) en diclorometano se agitó bajo nitrógeno durante 30 minutos. 1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinamina hidrocloreto (0,263g), y trietilamina (0,126g) se agregó entonces y se dejó agitar durante 2 horas bajo nitrógeno. Carbonato de hidrógeno de sodio saturado se agregó a la reacción, con la solución resultante extractada tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas encharcadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida para dejar un sólido en crema. Este sólido se purificó mediante cromatografía utilizando 2,5% etanol/diclorometano. El solvente se retiró bajo presión reducida y se purificó por RPHPLC (75%-5%, 0,1 % acetato de amonio/acetonitrilo), seguido por 1

107
111

ml de ácido acético glacial agregado y el solvente se retiró bajo presión reducida para dejar N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(5-fenilo-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida acetato (0,024 g).

MS (+veES) 445 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 8.31-8.29(1H,m); 7.98-7.96(2H,m); 7.66-7.54(5H,m); 7.31-7.29(1H,m); 3.92(2H,s); 3.57-3.56(1H,m); 3.46(2H,s); 2.74-2.71(2H,m); 2.07-2.02(2H,m); 1.78-1.75(2H,m); 1.47-1.39(2H,m).

Ejemplo 359

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]acetamida

Paso i: Litio [3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]acetato

2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina (0.150g) se agitó a -78°C en tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno. (1,6M) litio n-butilo (0,757ml) se agregó gota a gota en forma tal de mantener la temperatura a -78°C. Después de 30 minutos dióxido de carbono se pasó a través de la solución y la reacción se dejó volver a temperatura ambiente. Una vez la reacción alcanzó la temperatura ambiente, agua (1 ml) se agregó y todos los solventes se retiraron bajo presión reducida para dejar un sólido amarillo. Este sólido se trituró con acetato de etilo y se filtró para dejar un sólido amarillo pálido (0.150g).

¹H NMR (DMSO+D₂O) δ 8.75-8.73(1H,m); 8.12-8.00(2H,m); 7.65-7.61(1H,m); 3.77(2H,s).

108
112

Paso ii: N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]acetamida.

Litio [3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]acetato (0,140g), 1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina (0,170 g), PyBropTM (0,400g) se agitó bajo nitrógeno en dimetilformamida (15 ml). N,N-diisopropiletilamina (0,171 g) se agregó y se dejó agitar durante 2 horas. Se agregó hidróxido de sodio 1M a la reacción, con la solución resultante extractada tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas encharcadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida para dejar producto más dimetilformamida. Agua se agregó lo cual dió como resultado la precipitación del producto. El producto se filtró y se purificó por RPHPLC (75%-5%, 0,1% acetato de amonio/acetonitrilo). Después del retiro del solvente bajo presión reducida el sólido blanco resultante se trituró con éter dietilo, filtró y se secó para dejar N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]acetamida (0,067 g).

Punto de fusión 145 °C

MS (+veES) 446 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 8.77-8.75(1H,m); 8.37-8.35(1H,m); 8.07-8.00(2H,m); 7.62-7.54(3H,m); 7.31-7.30(1H,m); 4.02(2H,s); 3.60-3.55(1H,m); 3.46(2H,s); 2.74-2.67(2H,m); 2.08-2.03(2H,m); 1.78-1.76(2H,m); 1.48-1.39(2H,m).

Ejemplo 360

N-[1-(4-Bromobencil)-4-piperidinil]-2-(4-fluorofenilo)acetamida

2-(4-Fluorofenilo)-N-(4-piperidinil)acetamida (W097/36871; 1,00 g), 1-bromo-4(bromometil)benceno (1,06g) y carbonato de potasio (0,877 g) en dimetilformamida (15 ml) se calentó a 70°C, bajo nitrógeno durante 1 hora. Agua se agregó a la reacción, con la solución resultante extractada tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas encharcadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida para dejar un sólido en crema. Este sólido se trituró con éter dietilo, filtró y recristalizó a partir de etanol/agua para dar agujas blancas cristalinas de N-[1-(4-bromobencil)-4-piperidinil]-2-(4-fluorofenilo)acetamida.

punto de fusión 144°C

MS (+veES) 407 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 7.99-7.98(1H,m); 7.51-7.49(2H,m); 7.28-7.24(4H,m); 7.12-7.06(2H,m); 3.51-3.46(1H,m); 3.41(2H,s); 3.36(2H,s); 2.72-2.69(2H,m); 2.01-1.96(2H,m); 1.70-1.68(2H,m); 1.42-1.34(2H,m).

Ejemplo 361

2-(4-Fluorofenilo)-N-[1-(2-quinolinilmetil)-4-piperidinil]acetamida

2-(4-Fluorofenilo)-N-(4-piperidinil)acetamida (W097/36871; 0,05 g), 2-quinolinacarbaldhído (0,033 g) y triacetoxiborohídrido de sodio (0,067g) en dicloroetano (3ml) se agitó bajo nitrógeno durante 24 horas. Carbonato de hidrógeno de sodio saturado se agregó a la reacción, con la solución resultante extractada tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas encharcadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida, se trituró con éter dietilo/ etil acetato y filtró para dejar

118
114

2-(4-fluorofenilo)-N-[1-(2-quinolinilmetil)-4-piperidinil]acetamida (0,020 g).

MS (+veES) 378 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 8.34-8.31 (1 H,m); 8.02-7.94(3H,m); 7.75-7.71 (1H,m); 7.637.55(2H,m); 7.28-7.25(2H,m); 7.13-7.08(2H,m); 3.74(2H,s); 3.57-3.50(1H,m); 3.30(2H,s); 2.79-2.76(2H,m); 2.16-2.11(2H,m); 1.73-1.70(2H,m); 1.48-1.39(2H,m).

Ejemplo 362

N-[1-(3-Cloro-4-fluorobencil)-4-piperidinil]-3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida

3-[3-(2-Piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ácido propanoico (0,218 g) y N,N'-carbonildiimidazolo (0,194g) de agitó en diclorometano (10 ml) bajo nitrógeno durante 1 hora. 1-(3-Cloro-4-fluorobencil)-4-piperidinamina (JP 59101483; 0,242 g) se agregó entonces y se dejó agitar durante 24 horas. Carbonato de hidrógeno de sodio saturado se agregó a la reacción, con la solución resultante extractada tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas encharcadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida, se trituró con etil acetato/etanol y filtró para dejar N-[1-(3-cloro-4-fluorobencil)-4-piperidinil]-3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida.

punto de fusión 150°C

MS (+veAPC) 444 ((M+H)⁺)

115 ~~116~~

^1H NMR (DMSO) δ 8.75-8.74(1H,m); 8.05-7.99(2H,m); 7.95-93(1H,m); 7.617.58(1H,m); 7.48-7.45(1H,m); 7.37-7.30(1H,m); 7.30-7.26(1H,m); 3.53-3.51(1H,m); 3.42(2H,s); 3.21-3.17(2H,m); 2.71-2.66(4H,m); 2.02-1.96(2H,m); 1.70-1.67(2H,m); 1.421.33(2H,m).

Ejemplo 363

N-[1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-4-piperidinil]-3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida

Paso i: tert-Butil 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-piperidinilcarbamato

4-Cloro-3-fluorobenzaldehido (0,793 g) y tert-butil 4-piperidinil carbamato (1,00 g) se agitó bajo nitrógeno en tetrahidrofurano seco (25 ml). Triacetoxiborohidruro de sodio (1,266 g) se agregó entonces y dejó durante 24 horas. Carbonato de hidrógeno de sodio saturado se agregó a la reacción, con la solución resultante extractada tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas encharcadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida para dejar tert-butil 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-piperidinilcarbamato (1,80 g) como un sólido blanco.

MS (+veAPC) 343 ((M+H) $^+$)

Paso ii: 1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-4-piperidinamina

Tert-Butil 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-piperidinilcarbamato (1,80 g) en diclorometano (20 ml) se agitó bajo nitrógeno. Trifluoro ácido acético (5 ml) se agregó entonces gota a gota y la reacción se dejó agitar durante 2 horas. Hidróxido de sodio 1M se agregó a la reacción hasta que

112
116

se basificó, con la solución resultante extractada tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas encharcadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía (5% etanol/diclorometano a 10% etanol/diclorometano) y el solvente se retiró bajo presión reducida para dejar un aceite el cual se cristalizó durante el periodo de 48 horas. El sólido resultante se trituro con éter dietilo y se filtró para dejar 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-piperidinamina (0,500 g) como un sólido blanco.

Paso iii: N-[1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-4-piperidinil]-3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida

3-[3-(2-Piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ácido propanoico (0,136 g) y N,N'-carbonildiimidazolo (0,114 g) se agitó en diclorometano (10 ml) bajo nitrógeno durante 1 hora. 1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-4-piperidinamina (0,150 g) se agregó entonces y se dejó agitar durante 2 horas. Carbonato de hidrógeno de sodio saturado se agregó a la reacción, con la solución resultante extractada tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas encharcadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida para dejar un aceite. Este se trituro con éter dietilo lo cual causó que el producto se cristalizara. Después de filtración, el producto se lavó con éter dietilo y se secó a N-[1-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-piperidinil]-3-[3(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida.

punto de fusión 132°C

MS (+veES) 444 ((M+H)⁺)

117

¹H NMR (DMSO) δ 8.76-8.74(1H,m); 8.05-7.99(2H,m); 7.95-7.94(1H,m); 7.617.58(1H,m); 7.54-7.50(1H,m); 7.32-7.28(1H,m); 7.16-7.14(1H,m); 3.55-3.47(1H,m); 3.44(2H,s); 3.21-3.17(2H,m); 2.71-2.66(4H,m); 2.03-1.97(2H,m); 1.70-1.67(2H,m); 1.421.33(2H,m).

Ejemplo 364

2-(4-Clorofenoxi)-N-[1-[(3,4-diclorofenilo)metil]-piperidin-4-il]-acetamida

El producto del Ejemplo 1 paso (ii) se disolvió en diclorometano (10 ml) que contiene trietilamina (0,081 g) y la solución se enfrió a 0°C. 4-Clorofenoxiacetil cloruro (88 mg) en diclorometano (3ml) se agregó gota a gota, el baño de enfriamiento se retiró y la solución resultante se agitó durante 1 hora. Etil acetato, agua y salmuera se agregaron y las fases se separaron. La fase orgánica se secó, filtró y evaporó para dar un aceite el cual se purificó por fase inversa HPLC (con un sistema eluyente gradiente (25 % MeCN/NH₄OAc_{aq} (0,1 %) a 95% MeCN/NH₄ OAc_{aq} (0,1 %) para dar el compuesto titulado (0,049 g).

¹H NMR: (CDCl₃): δ 1.51 (2H, ddd), 1.89 - 1.96 (2H, m), 2.15 (2H, td), 2.77 (2H, d), 3.43 (2H, s), 3.85 - 3.96 (1H, m), 4.44 (2H, s), 6.37 (1H, d), 6.85 (2H, dt), 7.14 (1H, dd), 7.26 - 7.29 (2H, m), 7.37 (1H, d), 7.43 (1H, d)

Ejemplo 365

N-(1-bencil-4-piperidinil)-3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida

114
118

A una solución de 3-(3-Piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)ácido propiónico (1 g) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó carbonil diimidazolo (0.074g). La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de la adición de 1-bencil-piperidin-4-il-amina (1 ml) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 15 minutos entonces se partió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el solvente se retiró por evaporación. La purificación mediante Biotage® 40S eluyendo 3%MeOH/0.5% 880 amonio/diclorometano dio el compuesto del título (0.93g).

MS: ESI 392 (+H)

¹H NMR: (CDCl₃): δ 1.44 (2H, ddd), 1.88 (2H, d), 2.10 (2H, t), 2.73 - 2.78 (2H, m), 2.80 (2H, t), 3.33 (2H, t), 3.46 (2H, s), 3.75 - 3.86 (1H, m), 5.57 (1H, d), 7.23 - 7.32 (5H, m), 7.42 (1H, ddt), 7.84 (1H, tt), 8.10 (1H, dd), 8.79 (1H, td).

Ejemplo 366

N-(2-{1-(3,4-Dicloro-bencil)-piperidin-4-il]-metilamina)etil)-2-(2-fluorofenilo)acetamida

Paso i: (2-Metilamino-etil)ácido carbámico tert-butil éster

A una solución de (2-amino-etil)ácido carbámico tert-butil éster (5 g) y trietilamina (6.5 ml) en tetrahidrofurano (1000 ml) a 0°C se agregó metil yoduro (1.94 ml) gota a gota durante un periodo de 1 hora. La mezcla se dejó tibia a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas antes de retiro de los solventes mediante evaporación. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se

115
119
✓

secó (MgSO_4) y el solvente se retiró por evaporación para dar el compuesto del título (3.7g).

MS:ESI 57($(\text{CH}_3)_4\text{C}^+$), 118 ($\text{M}+\text{H} - (\text{CH}_3)_4\text{C}$)

Paso ii: (2-[[1-(3,4-Dicloro-bencil)-piperidin-4-il]-metilamino]-etil)ácido carbámico tert-butil éster

A una solución de diclorobencil-piperidin-4-ona (Ejemplo 74, paso (i), 4,8 g) y ácido acético (1 ml) en diclorometano (100 ml) se agregó (2-metilamino-etil)ácido carbámico tert-butil éster (3,26 g) y la mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición de Triacetoxiborohidruro de sodio (7,9 g). La mezcla de la reacción se agitó durante 12 horas antes de la adición de solución de bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 1/2 hora y entonces se partió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y el solvente se retiró por evaporación. La purificación por Biotage® 40S eluyendo 10%MeOH2% trietilamina/diclorometano dio el compuesto titulado (1,7g).

MS: ESI 316/318 ($+\text{H} - (\text{CH}_3)_4\text{COCO}$)

^1H NMR: (CDCl_3): δ 1.44 (9H, s), 1.50 - 1.60 (4H, m), 1.65 - 1.72 (2H, m), 1.95 (2H, td), 2.23(3H, s), 2.34 (1H, tt), 2.88 (2H, d), 3.14 - 3.20 (2H, m), 3.41 (2H, s), 4.95 - 5.01 (1H, m), 7.13 - 7.15 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.42 (1H, d).

Paso iii: N^1 -[1-(3,4-Dicloro-bencil)-piperidin-4-il]- N^1 -metil-etano-1,2-diamina

116
120

(2-{[1-(3,4-Dicloro-bencil)-piperidin-4-íl-metil-amino}etil)ácido carbámico tert-butil éster (1.7g) se disolvió en 6M HCl (20ml) y se agitó durante 12 horas. El solvente se evaporó y el residuo se azeotropó con tolueno y entonces una solución de bicarbonato de sodio se agregó. La mezcla se agitó durante 10 minutos y el producto se extrajo con diclorometano. El solvente se retiró por evaporación para dar el compuesto titulado (0,75g).

MS: ESI 316/318 (+H)

Paso iv: N-(2-{[1-(3,4-Dicloro-bencil)-piperidin-4-íl]metilamino}-etil)-2-(2-fluorofenilo)acetamida

Preparado por el método del Ejemplo 359 paso (ii) utilizando N¹-[1-(3,4-Dicloro-bencil)piperidin-4-íl]N¹-metil-etano-1,2-diamina y 2-fluorofenil ácido acético.

MS: ESI 452/454 (+H)

¹H NMR: (CDCl₃): δ 2.08 - 1.94 (2H, m), 2.37 - 2.33 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.18 (2H, t), 3.41 (2H, m), 3.66 - 3.78 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.84 (1H, m), 4.38 (2H, s), 7.16 - 7.28 (2H, m), 7.36 - 7.42 (2H, m), 7.45 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.72 (1H, d).

Ejemplo 367

N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-N-metil-2-(4-fluorofenilo)acetamida

Paso i: [1-(3,4-Diclorobencil)-piperidin-4-íl]metilamina

117
121

A una solución de 1-(3,4-Dicloro-bencil)-piperidin-4-ona (31 g) en diclorometano (50 ml) y ácido acético (0,69 ml) se agregó metilamina (6 ml) de una solución 1M en tetrahydrofurano). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición de Triacetoxiborohidruro de sodio (3 g) y la mezcla resultante se agitó durante 72 horas. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio (100 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos antes de la extracción del producto con diclorometano (2 X 200 ml). Los orgánicos se separaron, abultaron y secaron, (MgSO₄). La purificación mediante Biotage® 40S eluyendo 10%MeOH/0.5% 880 amonio/diclorometano dio el sub-compuesto titulado (1,8g).

MS: ESI 273/275 (+H)

¹H NMR: (CDCl₃): □ 1.36 (2H, qd), 1.82 - 1.91 (2H, m), 2.03 (2H, td), 2.36 (1H, tt), 2.43 (3H, s), 2.76 - 2.83 (2H, m), 3.43 (2H, s), 7.15 (1H, dd), 7.37 (1H, d), 7.42 (1H, d).

Paso ii: N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(4-fluorofenilo) acetamida

A una solución de 4-fluorofeniloácido acético (100 mg) en tetrahydrofurano (3ml) se agregó carbonilo diimidazolo (105 mg). La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de la adición de [1-(3,4-diclorobencil)-piperidin-4-il]metilamina (177 mg) en tetrahydrofurano (2 ml). La agitación continuó durante 1 hora entonces el solvente se retiró mediante evaporación. La purificación por Biotage® 40S eluyendo 2%MeOH/0.5% 880 amonio/diclorometano dio el compuesto titulado (166 mg).

MS: ESI 273/275 (M+H)

¹H NMR: (CDCl₃) □ 1.57 (1H, d), 1.69 (1H, qd), 1.76 - 1.84 (1H, m), 1.88 (1H, q), 2.10 (2H, td), 2.85 - 2.90 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.42 (2H, s), 3.58 (1H, tt), 3.67 (2H, s), 4.51 (1H, tt), 7.00 (2H, t), 7.11 - 7.15 (1H, m), 7.18 - 7.23 (2H, m), 7.37 (1H, d), 7.41 (1H, dd).

Ejemplo 368

N-[1-[(3,4-diclorofenilo)metil]-4-piperidinil]-2-(2-pirimidiniloxi)
acetamida

Paso i: Etil 2-pirimidiniloxiacetato

Etil glicolato (1,04 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Hidruro de sodio (60% suspensión en aceite, 0.43g) se agregó y la suspensión se agitó y entonces se sonicó en un baño ultrasónico. 2-Cloropirimidina (1.14g) se agregó y la mezcla se sonicó durante 110 minutos adicionales. Una solución de cloruro de amonio se agregó y la mezcla se extrajo dos veces con etil acetato, las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secó, filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía eluyendo con isohexano: etil acetato (13:7) para dar el compuesto subtitulado (1,40 g) como un aceite.

¹H NMR (299.944 MHz, CDCl₃) □ 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.98 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 2H).

Paso ii: 2-Pirimidiniloxi ácido acético

123

Etil 2-pirimidiniloxiacetato (1,4 g) se disolvió en etanol (10 ml). Hidróxido de sodio (2M aq) se agregó y la mezcla se agitó durante 64 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, filtró y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se recogió y se secó para dar el compuesto subtitulado (0,698 g).

^1H NMR (399.98 MHz, DMSO) $\square$ 4.85 (s, 2H), 7.09 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H).

Paso iii: N-[1-[(3,4-diclorofenilo)metil]-4-piperidinil]-2-(2-pirimidiniloxi)acetamida

El compuesto titulado se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (sal hidrocioruro, 335 mg) y 2-pirimidiniloxi ácido acético (170 mg) utilizando el método del Ejemplo 94. Obtenido 140 mg.
punto de fusión 120-122°C

^1H NMR (399.978 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.91 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.13 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.86 - 3.95 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 6.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H).

Ejemplo 369

Endo-N-[3-[[8-[(3,4-Diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino]-3-oxopropil]-3-metoxi-benzamida, sal de ácido bistoluenosulfónico

Paso i: 8-[(3,4-Diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona
2,5-Dimetoxitetrahydrofurano (4.92g) se agitó en ácido clorhídrico (1M,

25 ml) durante 1 hora. 3,4-Diclorobencilamina (5 ml) se agregó al ácido clorhídrico (1M, 15 ml) y la suspensión resultante se agregó a la primera solución. Una solución amortiguadora de fosfato (pH 5,5, 250 ml) se agregó seguido por hidróxido de sodio (1,6 g). Una solución de acetona ácido dicarboxílico (4.77g) en una solución amortiguadora de fosfato (pH 5,5, 90 ml) se agregó a la mezcla y la solución se agitó. Se formó un sólido amarillo y la mezcla se dejó permanecer durante 64 horas. El supernadante acuoso se decantó y ácido clorhídrico (2,5M) se agregó al sólido junto con etil acetato. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano que contiene un poco de metanol. Las capas orgánicas se combinaron y evaporaron para dar un aceite crudo (ca 7 g). Una porción del producto (ca 2,5g) se purificó por cromatografía eluyendo con diclorometano : metanol (19:1) para dar el compuesto subtitulado (1,62 g) como un aceite amarillo.

^1H NMR (299.944 MHz, CDCl_3) $\square$ 1.62 - 1.70 (m, 2H), 2.09 - 2.15 (m, 2H), 2.23 (d, J 15.9 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 3.43 - 3.49 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1H)

Paso ii: Ácido carbámico, Endo-[2-[[8-[(3,4-diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il] amino]etil]-1,1-dimetiletil éster

8-[(3,4-Diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (751 mg) y ácido carbámico, (2-aminoetil)-1,1-dimetiletil éster (520 mg) se disolvió en dicloroetano (23 ml). Triacetoxiborohidruro de sodio (697 mg) se agregó y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Diclorometano se agregó y la solución se lavó con solución de bicarbonato de sodio, entonces con agua y entonces con salmuera. La

121
125

cromatografía del residuo eluyendo con etil acetato:metanol: trietilamina (80:19:1) dio el compuesto subtitulado (688 mg) como un aceite.

^1H NMR (399.978 MHz, CDCl_3) $\square$ 1.45 (s, 9H), 1.52 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 1.96 - 2.09 (m, 6H), 2.67 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.8 8 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.08 - 3.12 (m, 2H), 3.21 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.80 - 4.95 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)

Paso iii: Endo-N-[3-[[8-[(3,4-Diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il]amino]3-oxopropil]-3-metoxi-benzamida, sal de ácido bistoluenosulfónico

Ácido carbámico, [2-[[8-[(3,4-diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il]amino]etil]-, 1,1-dimetiletil éster (337 mg) se disolvió en diclorometano (3ml) y trifluoro ácido acético (3m l) se agregó. La solución resultante se agitó durante 1 hora entonces los volátiles se evaporaron. El residuo se disolvió en diclorometano (3 ml) y trietilamina (1 ml) se agregó seguido por 3-metoxibenzoil cloruro (120 μl). La solución se agitó durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por RPHPLC (acetato de amonio gradiente 1% acuoso : acetonitrilo (25% acetonitrilo a 95% acetonitrilo)). Exceso de ácido tósico en éter se agregó al residuo y la sal resultante se recrystalizó a partir de una mezcla de etil acetato - etanol con un poco de ciclohexano para dar el compuesto titulado (77 mg).
punto de fusión 180-182,5 $^{\circ}\text{C}$

Ejemplo 370

Endo-N-[8-[(3,4-diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazolo-5-propanamida hidrocioruro

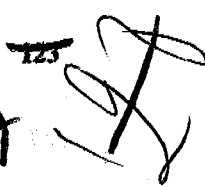
126

Paso i: Endo-8-[(3,4-diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina

8-[(3,4-Diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (350 mg) se disolvió en metanol seco (12 ml) y acetato de amonio (1 g) se agregó. La mezcla se agitó para obtener parcial solución y entonces se agregó cianoborohidruro de sodio (106 mg) se agregó. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 150 minutos, entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente. El metanol se evaporó, el residuo se fraccionó entre hidróxido de sodio y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, filtraron y evaporaron para dar el compuesto subtitulado.

$[M+H]^+$ (ES+) 285

Paso ii: Endo-N-[8-[(3,4-diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-(2piridinil)-1,2,4-oxadiazolo-5-propanamida hidrocloreto 3-(2-Piridinil)-1,2,4-oxadiazolo-5-ácido propanoico (305 mg) se suspendió en diclorometano (6 ml) y cloruro oxalilo (0,5 ml) se agregó. La mezcla se agitó durante la noche. Tolueno (1ml) se agregó a la solución, los volátiles se evaporaron, entonces el residuo se volvió a disolver en diclorometano (2 ml). Endo-8-[(3,4-diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (todos del paso (i)) se disolvió en diclorometano (4 ml) que contiene trietilamina (0,5 ml) y entonces se enfrió en un baño de hielo. La solución de cloruro ácido se agregó a la amina y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de la reacción y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas se secaron, filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por RPHPLC (acetato de amonio gradiente 1 % acuoso : acetonitrilo (25% acetonitrilo a 95% acetonitrilo)). El producto se suspendió en éter y ácido clorhídrico

123
127 

etéreo se agregó, la suspensión se agitó y entonces el éter dietilo se evaporó. El residuo se disolvió en etil acetato caliente que contiene etanol y la cristalización se indujo agregando isohexano para dar el compuesto titulado (47 mg).

^1H NMR (399.98 MHz, DMSO) $\square$ 1.99 - 1.90 (m, 2H), 2.41 - 2.20 (m, 6H), 2.77 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 3H), 4.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.6, 2.3$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 3H), 8.11 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 10.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H).

Ejemplo 371

2-[4-(acetilamina)fenoxi]-N-[1-[(3,4-diclorofenilo)metil]-4-piperidinil]
acetamida

Paso i: Metil (4-acetaminofenoxy)acetato

4-Acetaminofenol (1,51 g), carbonato de potasio (1,38 g) y bromo acetato de metilo (10 ml) se combinaron en acetona (40 ml) y se calentaron a reflujo durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, filtró y evaporó. El residuo se disolvió en etil acetato, se lavó con agua y entonces con salmuera entonces se secó, filtró y evaporó para dar el compuesto subtitulado (2,32 g).

^1H NMR (399.978 MHz, CDCl_3) $\square$ 2.16 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.07 (br s, 1H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H)

Paso ii: (4-Acetaminofenoxy)ácido acético

124
128 104

Metil (4-acetaminofenoxi)acetato se hidrolizó siguiendo el método del Ejemplo 368 paso (ii) para dar el compuesto subtitulado (1,85 g).

^1H NMR (399.98 MHz, DMSO) $\square$ 2.00 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 9.80 (s, 1H).

Paso iii: 2-[4-(acetilamina)fenoxi-N-[1-[(3,4-diclorofenilo)metil]-4-piperidinil]acetamida

El compuesto titulado se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (base libre, 281 mg) y (4-acetaminofenoxi)ácido acético (229 mg) utilizando un método antes descrito (obtenido 40 mg).
punto de fusión 177-178.5°C.

^1H NMR (299.946 MHz, DMSO) $\square$ 1.51 (qd, J = 10.5, 3.7 Hz, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.05 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.79 (s, 1 H).

Ejemplo 372

N-[1-[(3,4-diclorofenilo)metil]-4-piperidinil]-4-hidroxi-benceno acetamida

El compuesto titulado se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 paso (ii) (base libre, 172 mg) y 4-hidroxifeniloácido acético (135 mg) utilizando un método descrito anteriormente (obtenido 57 mg).
punto de fusión 72-97°C.

125
129

^1H NMR (399.98 MHz, DMSO) $\square$ 1.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.69 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.02 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H).

Ejemplo 373

Exo-N-[8-[(3,4-diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazolo-5-propanamida

Paso i: Endo-8-[(3,4-diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

8-[(3,4-Diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (330 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5ml) y se enfrió a 0°C . Litio tris (3-etilpencil-3oxi)solución de hidruro de aluminio (0,5M, 2,5 ml) se agregó gota a gota y la mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente durante la noche. Decahidrato de sulfato de sodio (ca 2 g) se agregó y la suspensión se agitó durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con etil acetato, se filtró a través de kieselguhr y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con diclorometano: metanol (9:1) para dar el compuesto subtitulado 161 mg.

^1H NMR (399.978 MHz, CDCl_3) $\square$ 1.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.64 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 2.00 - 1.97 (m, 2H), 3.21 - 3.18 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.95 (septet, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H).

Paso ii: Exo-2-[8-[(3,4-diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1H-isoindolo-1,3(2H)diona

130-126
27

Endo-8-[(3,4-diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (556 mg), ftalamida (321 mg) y polímero enlazado a trifenilfosfina (821 mg) se combinaron en tetrahidrofurano (10 ml). Dietilazodicaboxilato (330 μ l) se agregó y la mezcla se agitó suavemente durante la noche. Adicional fosfina (0,5 g) y dietilazodicaboxilato (200 μ l) se agregó y la mezcla se agitó durante 5 días adicionales. La mezcla de la reacción se diluyó con etil acetato y se filtró; el residuo se lavó con etil acetato y metanol. El filtrado se evaporó, y se cromatografió eluyendo con 9:1 etil acetato metanol. RPHPLC del producto (acetato de amonio gradiente 1% acuoso : acetonitrilo (25% acetonitrilo a 100% acetonitrilo)) dio el compuesto subtitulado (90mg).

^1H NMR (399.978 MHz, CDCl_3) $\square$ 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 4.56 (septet, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.86 - 7.82 (m, 2H).

Paso iii: Exo-8-[(3,4-diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina

Exo-2-[8-[(3,4-diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-isoindole-1,3(2H)diona (90 mg) se disolvió en etanol (6 ml) que contiene diclorometano (3 ml); hidrazina hidrato (0,2 ml) se agregó y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó para dar el compuesto subtitulado (55 mg).

^1H NMR (399.978 MHz, CDCl_3) $\square$ 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.59 (q, $J = 4.9$ Hz, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 1H),

131 ¹²⁷ 

3.18 - 3.12 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H).

Paso iv: Exo-N-[8-[(3,4-diclorofenilo)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazole-5-propanamida

Preparado siguiendo el método del Ejemplo 370 paso (iii) pero sin formación de sal para dar el compuesto titulado (15 mg).
punto de fusión 177.5-178°C

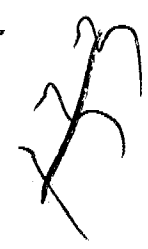
¹H NMR (299.946 MHz, DMSO): □ 1.63 - 1.43 (m, 6H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 2.64 (t, J 7.1 Hz, 2H), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 3.18 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 8.75 (dt, J = 3.7, 0.8 Hz, 1H).

Ejemplo 374

(R)-N-[1-[1-(4-bromofenilo)etil]-4-piperidinil]-3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazolo-5-propanamida

Paso i: (R)-1-[1-(4-Bromofenilo)etil]-4-piperidinona

(R)-(4-Bromofenilo)etilamina (1,01g) y carbonato de potasio (1,45 g) se disolvieron en una mezcla de etanol (13ml) y agua (6ml) y entonces se calentaron a un reflujo vigoroso. Una solución de 4-hidroxi-4-metoxi-1,1-dimetil-piperidinio yoduro (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, (1984) 1647) (1,47g) en agua tibia (6 ml) se agregó gota a gota durante 40 minutos; el reflujo se mantuvo durante 12 horas adicionales, entonces la reacción se permitió enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó

128
132 

y etil acetato y agua se agregaron y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con etil acetato, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, filtró y evaporó. La cromatografía del residuo eluyendo con isohexano : etil acetato (3:2) dio el compuesto subtitulado (804 mg).

^1H NMR (399.978 MHz, CDCl_3) $\square$ 2.66 - 2.80 (m, 4H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 3.58 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H).

Paso ii: (R)-1-[1-(4-Bromofenilo)etil]-4-piperidinamina

Preparado siguiendo el método general del Ejemplo 370 paso (i) (R)-1-[1-(4-bromofenilo)etil]-4-piperidinona (420 mg) acetato de amonio (0,80g) y cianoborohidruro de sodio (120 mg) para dar el compuesto subtitulado (449 mg).

^1H NMR (399.978 MHz, CDCl_3) $\square$ 1.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.43- 1.26 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 2.60 (tt, $J = 10.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.37 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)

Paso iii: (R)N-[1-[1-(4-bromofenilo)etil]-4-piperidinil]-3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazolo-5-propanamida

Preparado siguiendo un método como el descrito anteriormente utilizando (R)-1-[1-(4bromofenilo)etil]-4-piperidinamina (449 mg), 3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazolo-5-ácido propanoico (0,31 g), 1-hidroxibenzo triazolo (0,20g), 4-(N,N-dimetilamina)piridina (0,13 g) y 1-etil-3-[3-

129
133

(dimetilamina)propil]carbodiimida hidrocloreto (0,30g) para dar el compuesto titulado (40 mg).

punto de fusión 153-155°C.

^1H NMR (399.98 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.40 - 1.26 (m, 2H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.73 - 1.67 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.84 - 2.79 (m, 1H), 3.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.59 (ddd, $J = 6.7, 4.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 8.75 (dt, $J = 4.4, 1.4$ Hz, 1H).

Ejemplo 375

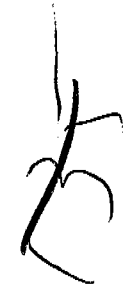
(S)-N-[1-[1-(4-bromofenilo)etil]-4-piperidinil]-3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazolo-5propanamida

Preparado siguiendo una serie análoga de pasos del ejemplo 374 pero utilizando (S)-(4bromofenilo)etilamina para dar el compuesto titulado.

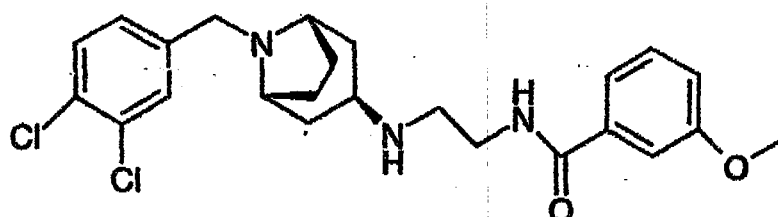
punto de fusión 141.5-143 °C

α_D -29,55° ($c = 0,13$, metanol, 21 °C)

^1H NMR (299.946 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.26 - 1.41 (m, 2H), 1.64 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.92 (q, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.58 - 2.67 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.78 - 2.85 (m, 1H), 3.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.42 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.98 - 8.05 (m, 2H), 8.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

134 ~~130~~ 

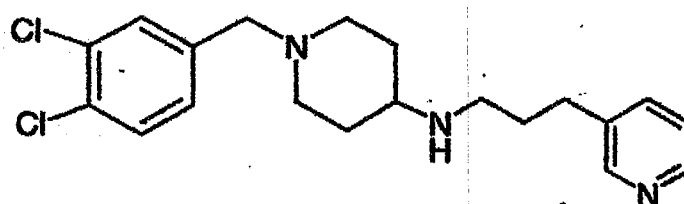
Ejemplo 376



^1H NMR (399.98 MHz, DMSO) δ 2.10 - 2.24 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.39 - 2.47 (m, 4H), 3.21 - 3.28 (m, 2H), 3.52 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.63 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 - 3.91 (m, 2H), 4.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 9.4$ Hz, 4H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 7.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.84 - 7.90 (m, 1H), 8.38 - 8.52 (m, 2H), 8.81 - 8.87 (m, 1H), 9.44 - 9.51 (m, 1H).

Ejemplo 385

1-[3,4-Diclorobencil]-N-[3-(3-piridinil)propil]-4-piperidinamina



El compuesto titulado se preparó a partir de 1-(3,4-diclorobencil) piperidina-4-amina (base libre 187 mg), 3-(3-piridinil)propanal (125 mg), Triacetoxiborohidruro de sodio (70 mg), y 0,02 ml de ácido acético, se agitaron conjuntamente durante 2 horas en diclorometano (10 ml). Agua se agregó, la mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio y la fase orgánica se separó, se secó y cromatografió sobre sílice con etil

135 121
370

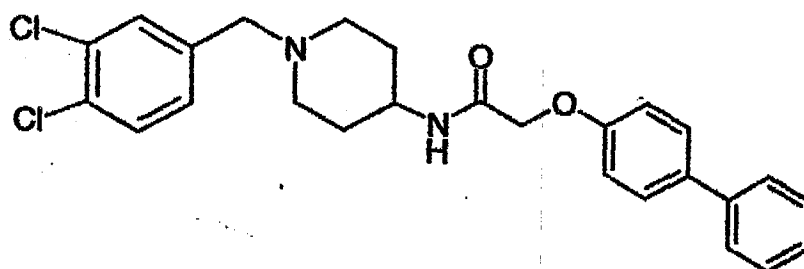
acetato/metanol (9:1) como eluyente, para dar el compuesto titulado (70 mg) como un aceite incoloro.

MS $[M+H]^+$ (ES+) 378

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.36-1.40 (2H, m), 1.75-1.85 (4H m), 2.0 (2H, t), 2.1-2.2 (2H, 2.4-2.45 (1H m), 2.6-2.7 (3H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 3.4 (2H, s), 7.1-7.54 (5H, d), 8.44 (2H, m).

Ejemplo 386

2-[(1,1'-Bifenilo)-4-iloxy]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil] acetamida



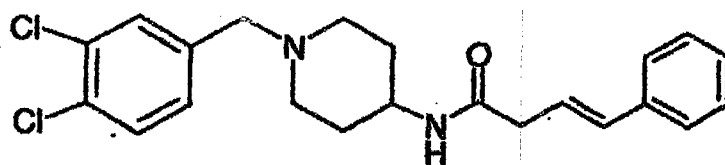
MS $[M+H]^+$ (ES+) 469

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.46-1.50 (2H, m), 1.7-1.8 (2H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.5-2.6 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.65 - 3.7 (1H, m), 4.5 (2H, s), 7.25-7.3 (2H, m), 7.27-7.63 (9H, m), 8.0 (1H, d).

136 ¹³² ~~132~~

Ejemplo 387

N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-4-fenil-3-butenamida

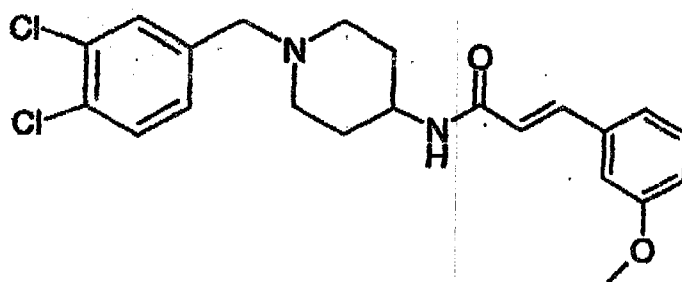


MS [M+H]⁺ (ES⁺) 403

¹H NMR: (CDCl₃) δ 1.46-1.40 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, d), 2.05-2.15 (2H, t), 2.75-2.79 (2H, d), 3.1 (2H, d), 3.4 (2H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 5.45 (1H, m), 6.3 (1H, m), 6.5 (1H, d), 7.07-7.43 (8H, m).

Ejemplo 388

N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-3-(3-metoxifenil)-2-propenamida.



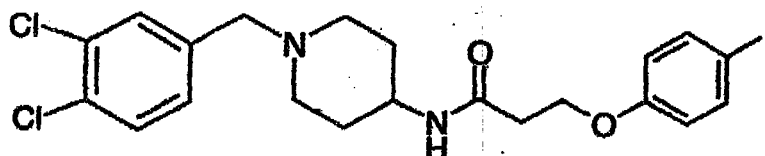
MS [M+H]⁺ (ES⁺) 419

¹H NMR: (CDCl₃) δ 1.46-1.50 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 3.4 (2H, s), 3.8 (3H, s), 3.94-4.05 (1H, m), 5.5 (1H, d), 6.35-6.4 (1H, d), 6.9-7.5 (7H, m), 7.6 (1H, d).

137 ~~433~~

Ejemplo 389

N-[1-(3,4-dichlorobencil)-4-piperidinil]-3-(4-iodofenoxi) propanamida.

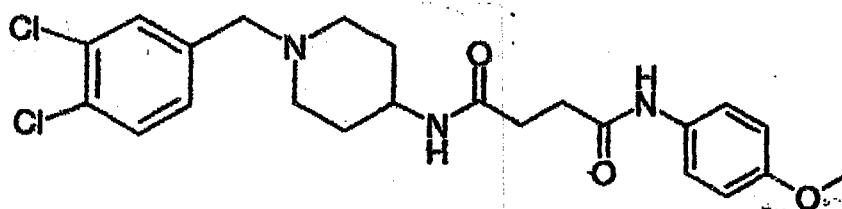


MS [M+H]⁺ (ES⁺) 533

¹H NMR: (CDCl₃) δ 1.46-1.50 (2H, m), 1.9 (2H, d), 2.1-2.2 (2H, t), 2.6 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, d), 3.4 (2H, d), 3.8-3.9 (1H, m), 4.20 (2H, m), 6.65-6.7 (2H m), 7.1-7.2 (1H, d), 7.35- 7.45 (2H, m), 7.54-7.6 (2H, m).

Ejemplo 390

N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-N'-(4-metoxifenilo)succinamida



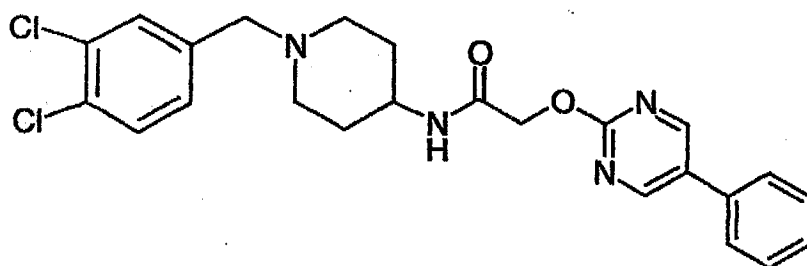
MS [M+H]⁺ (ES⁺) 464

¹H NMR: (CDCl₃) δ 1.4 (2H, m), 1.6-1.65 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.0 (2H, m) 3.45 (2H, s), 3.5 (1H, m), 3.7 (3H, s), 5.9 (1H, m), 6.85 (2H, d), 7.3-7.6 (4H, m), 7.7 (1H, d), 9.7 (1H, s).

138 124

Ejemplo 391

N-[1-(3,4-dieblorobencil)-4-piperidinil]-2-[(5-fenilo-2-pirimidinil)oxy]
acetamida

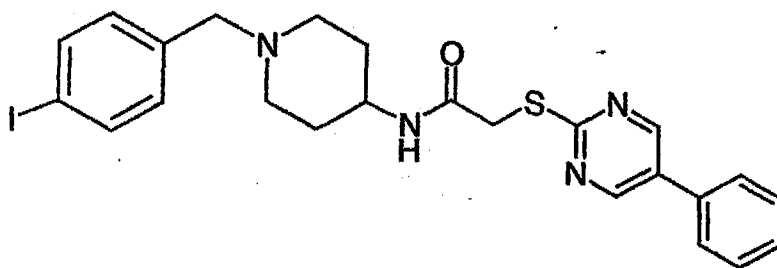


MS $[M+H]^+$ (ES+) 471

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.46-1.50 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 3.4 (2H, s), 3.9- 4.0 (1H, m), 4.92 (2H, s), 6.53 (1H, d), 7.1-7.6 (7H, m), 7.7 (1H, s), 8.76 (2H, s).

Ejemplo 392

N-[1-(4-iodobencilo)-4-piperidinil]-2-(5-fenilo-2-pirimidinil)tio]acetamida



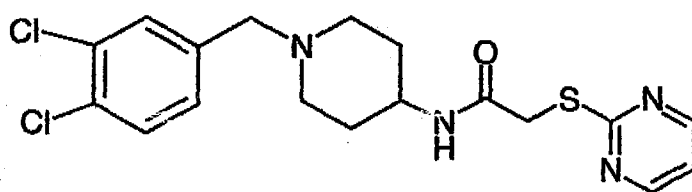
MS $[M+H]^+$ (ES+) 545

139 ¹³⁵ ~~139~~

¹H NMR: (CDCl₃) δ 1.46-1.50 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, t), 2.65 (2H, m), 3.4 (2H, s), 3.9 (3H, m), 6.8 (1H, d), 7.0 (2H, m), 7.5-7.7 (7H, m), 8.8 (2H, d).

Ejemplo 393

N-[1-(3,4-diclorobenzy)-4-piperidinil]-2-[(2-pirimidinil)tio]acetamida

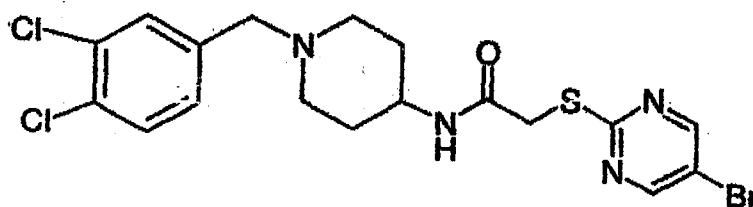


MS [M+H]⁺ (ES⁺) 412

¹H NMR: (CDCl₃) δ 1.46-1.50 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.1 (2H, m), 2.65 (2H, m), 3.4 (2H, s), 3.8 (3H, m), 6.90 (1H, m), 7.05-7.2 (4H, m), 8.58 (2H, d).

Ejemplo 394

2-[(5-Bromo-2-pirimidinil)tio]-N-[1-(3,4-diclorobenzy)-4-piperidinil] acetamida



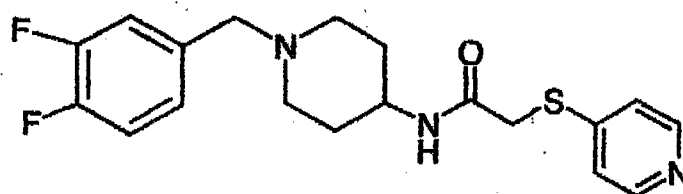
MS [M+H]⁺ (ES⁺) 491

140 ~~136~~

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.46 - 1.50 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.6 (2H, m), 3.4 (2H, s), 3.8 (3H, m), 6.6 (1H, d), 7.1 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m) 8.58 (2H, d).

Ejemplo 395

N-[1-(3,4-difluorobencil)-4-piperidinil]-2-(4-piridinilthio)acetamida

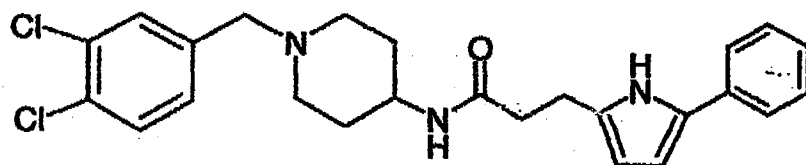


MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES+) 378

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.36 - 1.40 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.65 (2H, m), 3.4 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.8 (1H, m), 6.5 (1H, m), 6.9-7.24 (4H, m) 8.48 (2H, d).

Ejemplo 396

N-[1-(3,4-dichlorobenzil)-4-piperidinil]-3-(5-fenilo-1H-pirrol-2-il)propanamida



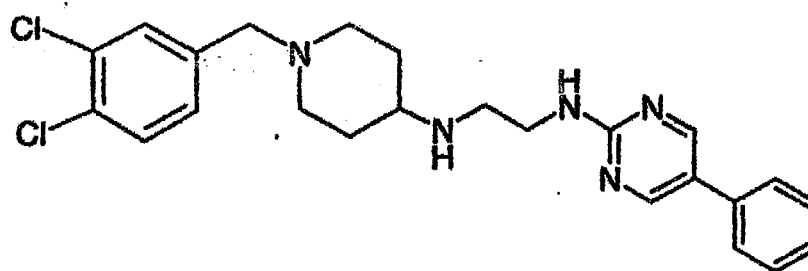
S $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES+) 454

141-137-147

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.36-1.40 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.5 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.4 (2H, s), 3.8 (1H, m), 5.35 (1H, d), 5.95-6.0 (1H, m), 6.38 (1H, m), 7.1-7.5 (8H, m), 9.5 (1H, m).

Ejemplo 397

N-[1-(3,4-diclorobenzyl)-4-piperidinil]-N'-(5-fenilo-2-pirimidinil)-1,2-etandiamina



El compuesto titulado (20 mg) se preparó calentando a reflujo N'-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-1,2-etanodiamina (100 mg) y 2-cloro-5-fenilpirimidina (100 mg) y base de Hunigs (100 mg) en tolueno durante 8 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre sílice, con etil acetato metanol (9:1) como eluyente para dar el compuesto titulado como un aceite amarillo.

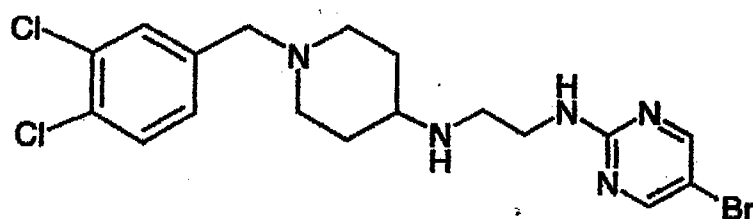
MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES+) 456/8

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.51 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.15 (2H, td), 2.9 (2H, m), 3.05 (1H, m), 3.15 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.8 (2H, m), 6.65 (1H, m), 7.0-7.4 (8H, m), 8.5 (2H, m).

Ejemplo 398

N-[5-bromo-2-pirimidinil]-N'-[1-(3,4-diclorobenzyl)-4-piperidinil]-1,2-etandiamina

142 ~~158~~



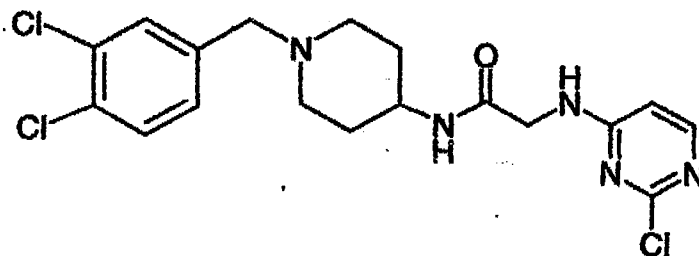
Preparado mediante el método del Ejemplo 397 amina (200 mg), 2-cloro-5-bromopirimidina (130 mg), base de Hunigs (200 mg) para dar el compuesto titulado (20 mg).

MS $[M+H]^+$ (ES+) 458/60

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.4 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.05 (2H, td), 2.85 (2H, m), 3.0 (1H, m), 3.15 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.75 (2H, m), 6.8 (1H, m), 7.0-7.4 (3H, m), 8.25 (2H, m).

Ejemplo 399

2-[(2-Cloro-4-pirimidinil)amino]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil] acetamida

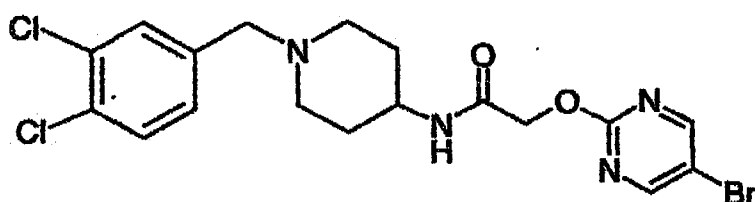


MS $[M+H]^+$ (ES+) 430/32

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.40 -1.45 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.15 (2H m), 2.75 (2H, d), 3.4 (2H, s), 3.8 (1H, m), 4.05 (2H, d), 5.75 (1H, d), 5.84 (1H m), 6.38 (1H, d), 7.1-7.15 (1H d), 7.36-7.42(2H m), 8.0 (1H d).

Ejemplo 401

2-[(5-Bromo-2-pirimidinil)oxi]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-acetamida

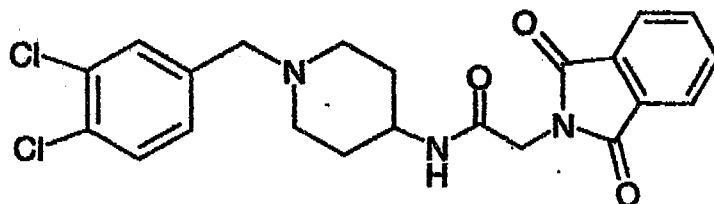


MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES+) 475

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.46-1.50 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.75 (2H, m), 3.4 (2H, s), 3.9 (1 H, m) 4.8 (2H, s), 6.3 8 (1H, d), 7.1-7.15 (1 H m), 7.4 (2H, m), 8.6 (2H, s).

Ejemplo 402

N-[1-(3,4-diclorobenzi)-4-piperidinil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetamida



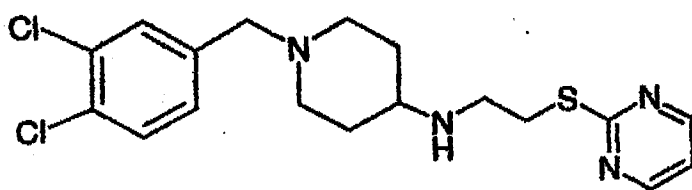
MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES+) 446

144
~~140~~

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.46-1.50 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.75 (2H, m), 3.4 (2H, s), 3.8 (1H, m), 4.3 (2H, s), 5.65 (1H, m), 7.1-7.36 (3H, m) 7.38-7.78 (2H, m), 7.87-7.95 (2H, m).

Ejemplo 403

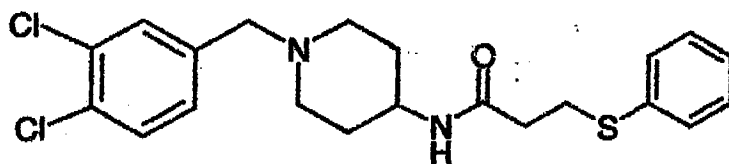
N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridiniltio)etilamina],
dihidrocloreuro



^1H NMR: (CDCl_3) (de la base libre): δ 1.4 (2H, m) 1.85 (2H, m), 2.05 (2H, m) 2.55 (2H, td), 2.8 (2H, m), 3.0 (1H, m), 3.3 (2H, m), 3.42 (2H, s), 6.9-7.5 (4H, m), 8.5 (2H, m).

Ejemplo 404

N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-3-(feniltio)propanamida



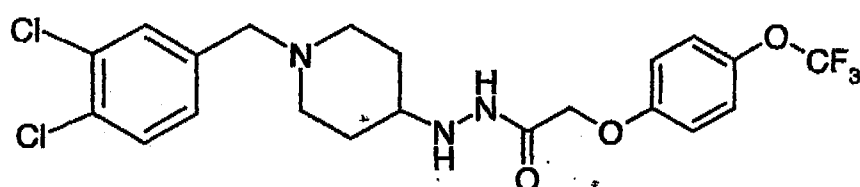
MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES+) 423

145
144
~~143~~

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 1.36-1.40 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.15 (2H-m), 2.45 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.2 (2H, m), 3.4 (2H, s), 3.8 (1H, m), 5.4 (1H, d), 7.1-7.5 (8H m).

Ejemplo 405

N° -[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]aceto
hidrazido

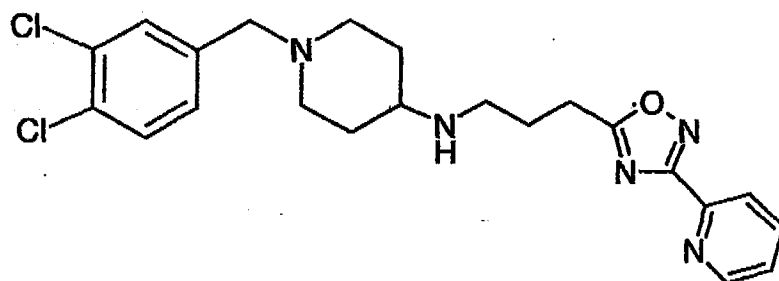


$\text{MS } [\text{M}+\text{H}]^+ (\text{ES}^+) 492$

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 1.4-1.6 (3H, m) 1.7 (2H, m), 2.0 (2H, m) 2.7-2.9 (2H, m), 3.4 (2H, m), 4.4 (3H, m), 5.3 (1H, s) 6.9 (2H, m), 7.2-7.5 (4H, m), 7.8 (1H, d).

Ejemplo 406

N -[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]- N -[3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]amina



146
142
~~143~~

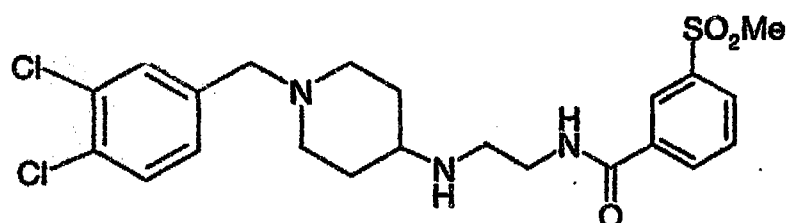
El compuesto titulado (29 mg) se preparó a partir de 3,4-diclorobencilpiperidina-4-amina (100 mg base libre), 2-[5-(3-bromo propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina (100 mg), carbonato de potasio (100 mg) en dimetilformamida (1 ml) se calentaron conjuntamente en el microondas durante 30 segundos, agua se agregó y el producto se extrajo en diclorometano y se cromatografió sobre sílice con etil acetato/ metanol (9:1) como eluyente.

MS $[M+H]^+$ (ES+) 446

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.4 (2H, m) 1.7-1.9 (4H, m), 2.0-2.1 (4H, m) 2.46 (1H, m), 2.75 (2H, m), 3.1 (2H, t), 3.4 (2H, s), 7.15-7.45 (4H, m), 7.85(1H, t) 8.1 (1H, d) 8.8 (1H, d).

Ejemplo 407

N-[2-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino]etil-(metilsulfonil) benzamida



Preparado a partir de N-(2-aminoetil)-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2,2,2-trifluoroacetamida (100 mg), ácido 3-metilsulfonil benzoico (50 mg) y carbonildimidazolo (40 mg). El producto obtenido se agitó conjuntamente con hidróxido de sodio (40 mg) en 50:50 metanol/ agua durante 12 horas, se extrajo en diclorometano y se purificó mediante

147
142

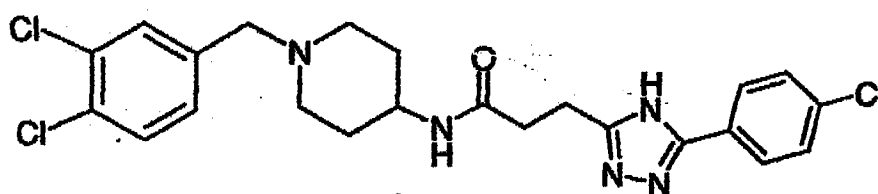

cromatografía sobre sílice con etil acetato/metanol (9:1) como eluyente,
para dar el compuesto titulado (25 mg).

MS $[M+H]^+$ (ES+) 485

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.4 (2H, m) 1.9 (2H, m), 2.0-2.1 (1H, m) 2.6 (1H, m), 2.8 (2H, m), 2.95 (2H, m) 3.1 (3H, m) 3.4 (2H, s), 3.6 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.4 (2H, m), 7.65 (1H, t) 8.1 (2H d) 8.4 (1H, d).

Ejemplo 408

3-[5-(4-clorofenilo-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]]propanamida



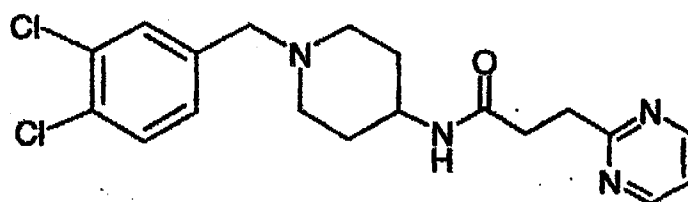
MS $[M+H]^+$ (ES+) 493

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.6 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.25 (2H m), 2.65 (2H, m), 2.86 (96 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.5 (2H, s), 3.85 (1H, m), 6.0 (1H, m) 7.23 (1H, m), 7.4 (3H m), 7.45 (1H m), 8.0 (2H m).

Ejemplo 409

N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-3-(2-piridinil)propanamida

148 ~~149~~

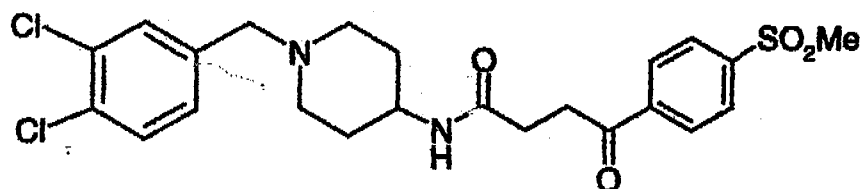


MS $[M+H]^+$ (ES+) 394

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.46 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.15 (2H m), 2.75 (4H, m), 3.3 (2H m), 3.45(2H, s), 3.8 (1H, m), 6.05 (1H, m), 7.1 (2H, m) 7.3 8 (1H, m), 7.45 (1H m), 8.65 (2H m).

Ejemplo 410

N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(4-(metilsulfonil)fenilo)-4-oxobutanamida



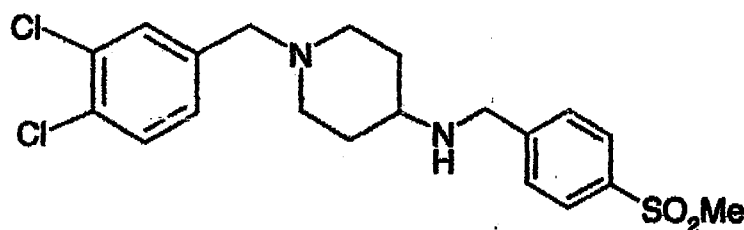
MS $[M+H]^+$ (ES+) 497

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.4-1.5 (2H, m), 1.9 (2H, m), 2.15 (2H m), 2.65 (2H, m), 2.78 (2H m), 3.1(3H s), 3.35 (2H m), 3.4 (2H, s), 3.8 (1H, m), 5.55 (1H, m), 7.16 (1H, m) 7.38 (2H, m), 8.05 (2H m), 8.2 (2H m).

149

Ejemplo 411

N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-N'-[4-(metilsulfonil)bencilamina

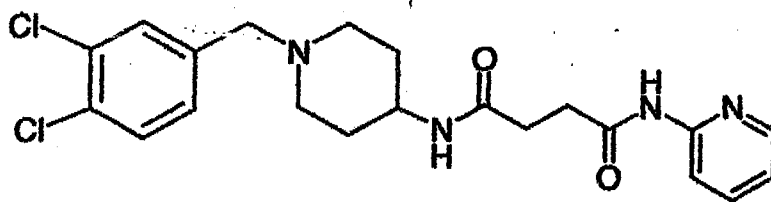


MS $[M+H]^+$ (ES+) 427

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.4 (2H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.5 (2H, td), 2.8 (2H, m), 3.0 (2H, s), 3.4 (2H, s), 3.94 (2H, s), 7.15 (1H, m), 7.4 (2H, m), 7.55 (2H, d), 7.9 (2H, d).

Ejemplo 412

N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-N'-[(2-piridinil) succinamida



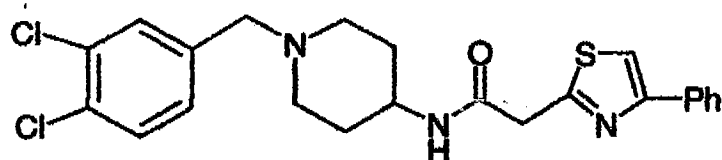
MS $[M+H]^+$ (ES+) 435

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.6 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.76 (4H, m), 3.4 (2H, s), 3.8 (1H, m), 5.65 (1H, m), 7.0 (1H, m), 7.1 (1H, m), 7.38 (2H, d), 7.7 (1H, m), 8.2 (1H, m), 8.27 (1H, m), 8.65 (1H, m).

150
146

Ejemplo 413

N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(4-fenilo-1,3-tiazol-2-il))
acetamida

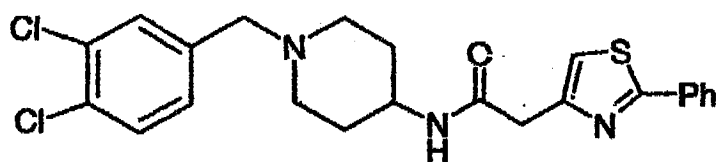


MS $[M+H]^+$ (ES+) 461

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.50 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.15 (2H m), 2.65 (2H, m), 3.4 (2H, s), 3.85 (1H m), 4.0 (2H, s), 7.15 (1H, d) 7.3-7.5 (6H, m), 7.9 (2H d).

Ejemplo 414

N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(2-fenilo-1,3-tiazol-4-il))
acetamida



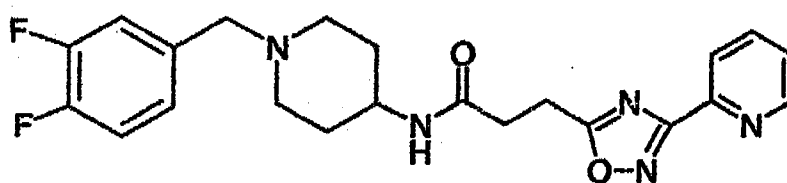
MS $[M+H]^+$ (ES+) 461

^1H NMR: (CDCl_3): δ 1.45 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.15 (2H m), 2.65 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.7 (2H, s), 3.85 (1H, m), 7.15 (2H, m) 7.4 (2H, d), 7.5 (3H m), 8.0 (2H m).

151
147

Ejemplo 415

N-[1-(3,4-difluorobencil)-4-piperidinil]-3-(3-2-piridinil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida

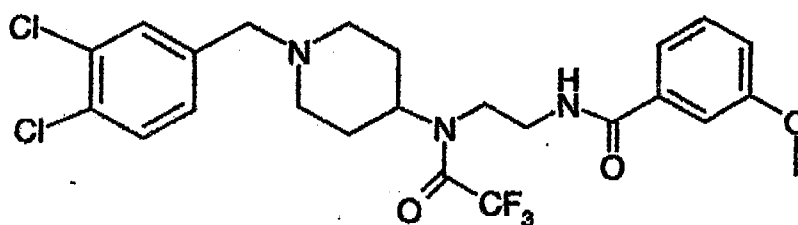


MS $[M+H]^+$ (ES $^+$) 428

^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.36-1.45 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, t), 2.7-2.85 (4H, m), 3.34 (2H, d), 3.4 (2H, d), 3.8 (1H, m), 5.6 (1H, d), 7.0-7.2 (3H m), 7.4 (1H m), 7.8 (1H, m) 8.1 (1H, d), 8.8 (1H, d)

Ejemplo 416

N-trifluoroacetil-N-[2-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino]etil]-3-metoxobenzamida



a) tert-butil 2-[[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino]etilcarbamato

El compuesto subtitulado (800 mg) se preparó a partir de 3,4-diclorobencil-4-piperidona (1,3 g) tert-butil 2-aminoetilcarbamato (0,8g), triacetoxiborohidrido de sodio (100 mg), y 0,02 ml de ácido acético, se agitó conjuntamente durante 2 horas en diclorometano. El compuesto subtitulado se aisló mediante procedimientos estándares.

152
148
K

MS $[M+H]^+$ (ES+) 402

b) N-(2-aminoetil)-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2,2,2-trifluoroacetamida

Una mezcla de la amina de arriba (800 mg), y trietilamina (0,5 ml) en diclorometano (50 ml), se trató con trifluoro anhídrido acético (420 mg) durante 30 minutos, se evaporó hasta sequedad y diclorometano (20 ml) y trifluoro ácido acético (2 ml) se agregó, se agitó durante 3 horas, entonces se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó, se secó y evaporó para dar el compuesto titulado (250 mg) como un aceite amarillo.

MS $[M+H]^+$ (ES+) 496/8

c) N-trifluoroacetil-N-[2-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino]etil]-3-metoxibenzamida

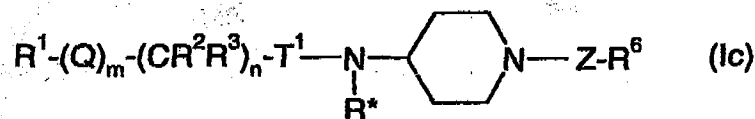
El compuesto titulado (30 mg) se preparó a partir del producto de arriba (40 mg) 3-metoxibenzoil cloruro (20 mg) y trietilamina (50 mg) utilizando uno de los métodos descritos arriba.

MS $[M+H]^+$ (ES+) 580

^1H NMR: (CDCl_3) δ 0.9 (6H, m), 1.2-1.4 (6H, m), 1.6-1.85 (4H, m), 2.8 (1H, m), 3.3 (4H, m), 3.6-3.8 (5H, m), 3.8 (2H, s), 7.0 (1H, m), 7.1 (1H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 8.25 (1H, t).

Adicionales compuestos de fórmula (I), todos de acuerdo con la fórmula (Ic), se muestran en la tabla de abajo.

153
149



Example	R ¹	(Q) _m	(CR ² R ³) _n	T ¹	R [*]	Z	R ⁶
380	4-Cl-C ₆ H ₄	O	CH ₂	C(O)	H	CH ₂ C (O)NH	2-Cl-5- CH ₃ -C ₆ H ₃
381	4-Cl-C ₆ H ₄	O	CH ₂	C(O)	H	(CH ₂) ₃	C ₆ H ₅
382	3-(pyridin-2-yl)- 1,2,4-oxadiazol-5-yl	O	CH ₂	C(O)	H	allyl	C ₆ H ₅
383	2-(cyclopropyl-NH)- pyrimidin-4-yl	m=0	n=0	-	CH ₃	CH ₂	3,4-Cl ₂ - C ₆ H ₃
384	2-(pyridin-3-yl)- pyrimidin-4-yl	m=0	n=0	-	CH ₃	CH ₂	3,4-Cl ₂ - C ₆ H ₃
400	pyrimidin-2-yl	S	CH ₂	C(O)	H	C(O)	3,4-Cl ₂ - C ₆ H ₃

Análisis Farmacológico

Ensayo de flujo de calcio [Ca²⁺]_i

a) Eosinofilos humanos

Eosinofilos humanos se aislaron de sangre EDTA anticoagulada periférica como se describió previamente (Hansel y otros., J. Immunol. Métodos, 1991, 145, 105-110). Las células se resuspendieron (5 X 10⁶ ml⁻¹) y cargaron con 5 μM de FLUJO-3/AM + Pluronic F127 2,2 μl/ml (Sondas Moleculares) en una solución de bajo potasio (LKS; NaCl 118 mm, MgSO₄ 0,8 mM, glucosa 5,5 mM, Na₂CO₃ 8,5 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, CaCl₂ 1,8 mM, BSA 0,1%, pH 7,4) durante una hora a temperatura ambiente. Después de la carga, las células se centrifugaron a 200 g durante 5 minutos y se resuspendieron en LKS a 2,5 X 10⁶ ml⁻¹.

154
130

Las células se transfirieron entonces a placas de 96 orificios FLIPR (Poly-D-Lysine de Becton Dickinson encubadas previamente con $5\mu\text{M}$ de fibronectin durante dos horas) a 100ml/orificio . La placa se centrifugó a 200 g durante 5 minutos y las células se lavaron dos veces con LKS ($200\mu\text{l}$; temperatura ambiente).

Un compuesto de los Ejemplos se disolvió previamente en dimetilsulfóxido y se agregó a una concentración final de $0,1\%$ (v/v) dimetilsulfóxido. Los ensayos se iniciaron mediante la adición de una concentración A_{50} de eotaxina y el transiente incrementó en fluo-3 fluorescencia ($I_{\text{Ex}} = 490\text{nm}$ y $I_{\text{En}} = 520\text{nm}$) vigilado utilizando un FLIPR (Lector de Placa de Imagen Fluorométrica, de Molecular Devices, Estados Unidos).

b) Monocitos humanos

Monocitos humanos se aislaron a partir de sangre EDTA anticoagulada periférica como se describió previamente (Cunoosamy & Holbrook, J. Biología de Leucocitos, 1998, S2, 13). Las células se resuspendieron ($5 \times 10^6\text{ MI}^{-1}$) en LKS y se cargaron con $5\mu\text{M}$ FLUO-3/AM + Pluronic F127 $2,2\mu\text{l/ml}$ (Sondas Moleculares) durante una hora a temperatura ambiente. Después de la carga, las células se centrifugaron a 200 g durante 5 minutos y se resuspendieron en LKS a $0,5 \times 10^6\text{ MI}^{-1}$. Las células se transfirieron entonces a placas de 96 orificios FLEPR (Costar). A cada orificio $100\mu\text{l}$ de células se agregaron a una concentración de $0,5 \times 10^6\text{ ml}^{-1}$. Las placas se centrifugaron (200g ; 5 minutos ; temperatura ambiente) para dejar que las células se adhirieran. Después de centrifugación las células se lavaron dos veces con LKS ($200\mu\text{l}$; temperatura ambiente).

155
151
170

Un compuesto de los Ejemplos se disolvió previamente en dimetilsulfóxido y se agregó a una concentración final de 0,1% (v/v) dimetilsulfóxido. Los ensayos se iniciaron mediante la adición de una concentración A_{50} de MIP-1 α y el transiente incrementó en fluo-3 fluorescencia ($1_{Ex} = 490$ nm y $1_{Em} = 520$ nm) vigilada utilizando un FLIPR (Lector de Placa de Imagen Fluorométrica, de Molecular Devices, Estados Unidos).

Los compuestos de los Ejemplos se encontraron antagonistas de la eotaxina mediada $[Ca^{2+}]_i$ en eosinófilos humanos y/o antagonistas de la MIP-1 α mediada $[Ca^{2+}]_i$ en monocitos humanos.

Quimiotaxis de eosinófilos humanos

Eosinófilos humanos se aislaron a partir de sangre EDTA anticoagulada periférica como se describió previamente (Hansel y otros, J. Immunol. Métodos, 1991, 145, 105-110). Las células se resuspendieron a 10×10^6 ml⁻¹ en RPMI que contiene 200 IU/ml de penicilina, 200 μ g/ml de sulfato de estreptomicina y suplementado con 10% HIFCS, a temperatura ambiente.

Los eosinófilos (700 μ l) se encubaron previamente durante 15 minutos a 37 °C con 7 μ l de cualquier vehículo o compuesto (la concentración 100x final requerida en 10% dimetilsulfóxido). La placa de quimiotaxis (ChemoTx, 3 μ m de poros, Neurosonda) se cargó agregando 28 μ l de una concentración de eotaxina (0,1 a 100 nM) que contiene una concentración de un compuesto de acuerdo con los Ejemplos o solvente a los orificios inferiores de la placa de quimiotaxis. El filtro se colocó entonces sobre los orificios y 25 μ l de suspensión de eosinófilos se agregó

156
182

en la parte superior del filtro. La placa se encubó durante 1 hora a 37 °C en un incubador humedecido con una atmósfera de 95% de aire/5% de CO₂ para permitir la quimiotaxis.

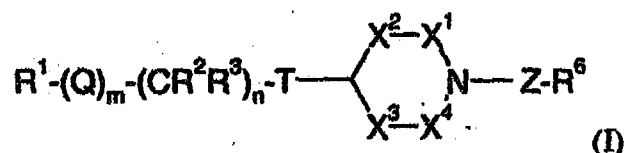
El medio, que contiene las células que no han migrado, se aspiró cuidadosamente desde arriba del filtro y se desechó. El filtro se lavó una vez con salina amortiguada de fosfato (PBS) que contiene 5 mM de EDTA para retirar cualquier célula adherente. Las células que han migrado a través del filtro se peletizaron mediante centrifugación (300xg durante 5 minutos a temperatura ambiente) y el filtro se retiró y el supernadante se transfirió a cada orificio de una placa de 96 orificios (Costar). Las células peletizadas se lisaron mediante la adición de 28 µl de PBS que contiene 0,5% de Triton x 100 seguido por dos ciclos de congelación/cebado. El lisado de células se agregó entonces al supernadante. El número de eosinófilos migrantes se cuantificó de acuerdo con el método de Strath y otros, J. Immunol. Métodos, 1985, 83, 209 midiendo la actividad de peroxidasa de eosinófilos en el supernadante.

Algunos compuestos de los Ejemplos se encontraron antagonistas de la eotaxina mediada de quimiotaxis de eosinófilos humanos.

REIVINDICACIONES

1. La presente invención proporciona un compuesto de fórmula

(I):



donde

Z es CR^4R^5 , $C(O)$ o $CR^4R^5-Z^1$;

Z^1 es C_{1-4} alquileo, C_{2-4} alquilenilo o $C(O)NH$;

R^1 representa un grupo C_1-C_{12} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de ciano, hidroxilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_{3-7} cicloalquilo, C_1-C_6 alcoxicarbonilo y fenilo (él mismo opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, fenilo(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, $SO_2(C_1-C_6$ alquilo), $C(O)NH_2$, carboxi o C_1-C_6 alcoxicarbonilo); o R^1 representa C_2-C_6 alqueno opcionalmente sustituido por fenilo (él mismo opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, fenilo(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, $SO_2(C_1-C_6$ alquilo), $C(O)NH_2$, carboxi o C_1-C_6 alcoxicarbonilo); o

R^1 representa un sistema de anillo de 3 a 14 miembros saturado o no saturado que comprende opcionalmente hasta dos átomos de carbono del anillo que forman grupos carbonilo y que adicionalmente comprende opcionalmente hasta 4 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el

158
154
K

sistema de anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: halógeno, ciano, nitro, oxo, hidroxilo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi(C₁-C₆ alquilo), C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alquiltio (C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alquilcarboniloxi(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alquilo SO₂(C₁-C₆ alquilo), arilo(C₁-C₆ alquilo), heterociclilo(C₁-C₆ alquilo), ariloSO₂(C₁-C₆ alquilo), heterocicliSO₂(C₁-C₆ alquilo), arilo(C₁-C₆ alquilo)SO₂, heterocicli(C₁-C₆ alquilo)SO₂, C₂-C₆ alquenilo, C₁-C₆ alcoxi, carboxi sustituido C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ hidroxialcoxi, C₁-C₆ alquilcarboxi sustituido C₁-C₆ alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, C₁-C₆ alquiltio, C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₆ alquiltio), C₃-C₆ alquiniltio, C₁-C₆ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ haloalquilcarbonilamino, SO₃H, -NR⁷R⁸, -C(O)NR²³R²⁴, SO₂(C₁-C₆ alquilo), SO₂NR¹⁸R¹⁹, SO₂R²⁰, R²⁶C(O), carboxilo, C₁-C₆ alcoxicarbonilo, arilo y heterociclilo; donde las anteriores fracciones arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas por uno o más de halógeno, oxo, hidroxilo, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, fenilo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, SO₂(C₁-C₆ alquilo), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcoxicarbonilo;

m es 0 o 1;

Q representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NR⁹C(O), C(O)NR⁹ o NR⁹C(O);

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 teniendo en cuenta que cuando n es 0, entonces m es 0;

cada R² y R³ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₄, o (CR²R³)_n representa C₃-C₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁-C₄ alquilo;

T representa un grupo NR¹⁰, C(O)NR¹⁰, NR¹¹C(O)NR¹⁰ o C(O)NR¹⁰NR¹¹;

X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son, independientemente, CH_2 , CHR^{12} {donde cada R^{12} es, independientemente, C_1-C_4 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo(C_1-C_4 alquilo)} o $C=O$; o, cuando son CHR^{12} , los grupos R^{12} de X^1 y X^3 o X^4 , o, X^2 y X^3 o X^4 se unen para formar una cadena de dos o tres átomos que es CH_2CH_2 , CH_2OCH_2 o CH_2SCH_2 ; teniendo en cuenta siempre que por lo menos dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son CH_2 ;

R^4 y R^5 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_4 ;

R^6 es arilo o heterociclilo, ambos opcionalmente sustituidos por uno o más de: halógeno, ciano, nitro, oxo, hidroxilo, C_1-C_8 alquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6 alquilo), C_3-C_7 cicloalquilo(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alquiltio(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alquilcarboniloxi(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alquilo SO_2 (C_1-C_6 alquilo), arilo(C_1-C_6 alquilo), heterociclil(C_1-C_6 alquilo), arilo SO_2 (C_1-C_6 alquilo), heterociclil SO_2 (C_1-C_6 alquilo), arilo(C_1-C_6 alquilo) SO_2 , heterociclilo(C_1-C_6 alquilo) SO_2 , C_2-C_6 alquenilo, C_1-C_6 alcoxi, carboxi sustituido C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 hidroxialcoxi, C_1-C_6 alquilcarboxi sustituido C_1-C_6 alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, C_1-C_6 alquiltio, C_3-C_7 cicloalquilo(C_1-C_6 alquiltio), C_3-C_6 alquiniltio, C_1-C_6 alquilo carbonilamino, C_1-C_6 haloalquilcarbonilamino, SO_3H , $-NR^{16}R^{17}$, $-C(O)NR^{21}R^{22}$, $SO_2(C_1-C_6$ alquilo), $SO_2NR^{13}R^{14}$, $SO_2R^{15}R^{26}C(O)$, carboxilo, C_1-C_6 alcoxicarbonilo, arilo y heterociclilo; donde las fracciones anteriores arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, fenilo(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, $SO_2(C_1-C_6$ alquilo), $C(O)NH_2$, carboxi o C_1-C_6 alcoxicarbonilo;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6

160
~~156~~

187

hidroxialquilo, C₃-C₇ cicloalquilo, C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₄ alquilo) o fenilo(C₁-C₆ alquilo); y,

R¹⁵ y R²⁰ son, independientemente, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₄ alquilo) o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por fenilo;

R²⁵ y R²⁶ son, independientemente, C₁-C₆ alquilo o fenilo (opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, fenilo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, SO₂(C₁-C₆ alquilo), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcóxicarbonilo); o una sal de él farmacéuticamente aceptable, o un solvato de él, o un solvato o una sal de él;

teniendo en cuenta que cuando T es C(O)NR¹⁰ y R¹ es opcionalmente sustituido fenilo entonces n no es 0.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Q representa un átomo de azufre o un grupo NH, C(O) o NHC(O).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde T representa un grupo NH, C(O)NH o NHC(O)NH.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X¹, X², X³ y X⁴ son todos CH₂.

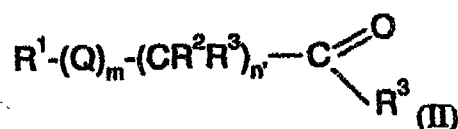
* no tiene est

5. Un compuesto tal como se definió en uno de los Ejemplos 1 a 416.

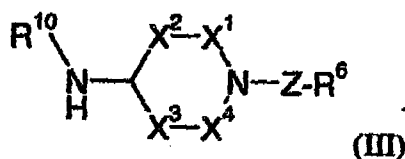
6. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió en la reivindicación 1 que comprende:

161
~~157~~
 26

(a) cuando n es por lo menos 1, el grupo CR^2R^3 unido directamente a T es CHR^3 y T es NR^{10} , reaccionando un compuesto de fórmula general

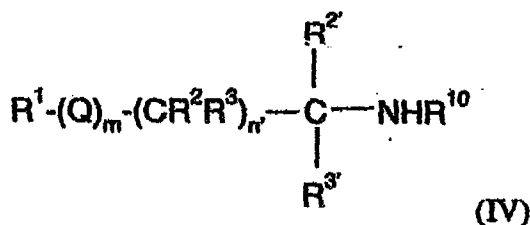


donde n' es 0 o un entero de 1 a 3 y R^1 , R^2 , R^3 , m y Q son tal como se definió en fórmula (I), con un compuesto de fórmula general



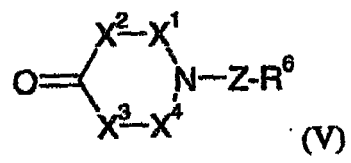
o una sal de él, donde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z, R^6 y R^{10} son tal como se definieron en la fórmula (I), en presencia de un agente de reducción; o

(b) cuando n es por lo menos 1, el grupo CR^2R^3 unido directamente a T es $C(C_1-C_4 \text{ alquilo})_2$ y T es NR^{10} , reaccionando un compuesto de fórmula general



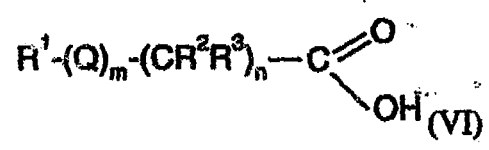
donde n' es 0 o un entero de 1 a 3, R^2 y R^3 cada uno independientemente representan un grupo C_1-C_4 alquilo, y R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} , m y Q son tal como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula general

162
178
7



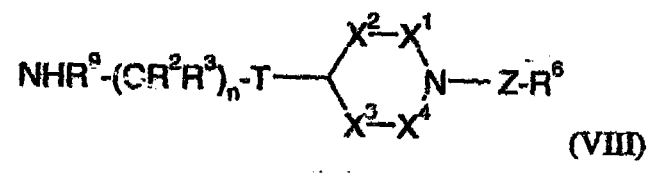
donde $\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{Z}$ y R^6 son tal como se definieron en la fórmula (I), en presencia de un agente de reducción; o

(c) cuando T es $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}$, reaccionando un compuesto de fórmula general



donde $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{Q}, m$ y n son tal como se definió en fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III) o una sal de él tal como se definió en (a) arriba; o

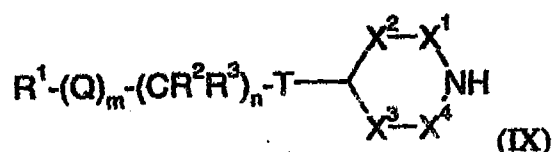
(d) cuando m es 1 y Q es NR^9 , reaccionando un compuesto de fórmula general (VII), R^1-L^1 , donde L^1 representa un grupo libre (por ejemplo un átomo halógeno) y R^1 es tal como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula general



163
159
16

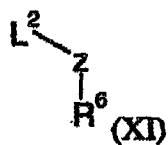
o una sal de él, donde n, T, X¹, X², X³, X⁴, Z, R², R³, R⁶ y R⁹ son tal como se definieron en la fórmula (I); o

(e) cuando por lo menos uno de R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, reaccionando un compuesto de la fórmula general



o una sal de él, donde R¹, R², R³, Q, m, n, X¹, X², X³, X⁴ y T son tal como se definieron en la fórmula (1), con un compuesto de fórmula general (X), R⁶ - C(O) - R²⁰, donde R²⁰ representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₄ alquilo y R⁶ es tal como se definió en la fórmula (I), en presencia de un agente de reducción; o

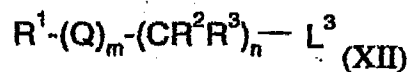
(f) reaccionando un compuesto de fórmula (IX) tal como se definió en (e) arriba, con un compuesto de fórmula general



donde L² representa un grupo libre (por ejemplo un átomo halógeno) y Z y R⁶ are tal como se definió en fórmula (I); o

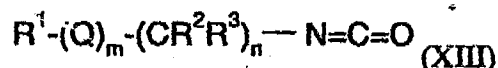
(g) cuando T es NR¹⁰, reaccionando un compuesto de fórmula general

164
158
X



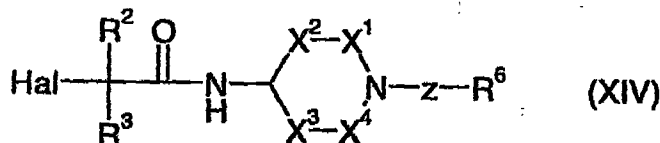
donde L^3 representa un grupo libre (por ejemplo un átomo halógeno) y R^1 , R^2 , R^3 , m , n y Q son tal como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III) o una sal de él tal como se definió en (a) arriba; o

(h) cuando T es $NHC(O)NR^{10}$, reaccionando un compuesto de fórmula general



donde R^1 , R^2 , R^3 , Q , m y n son tal como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III) o una sal de él tal como se definió en (a) arriba; o

(i) cuando T es $C(O)NH$, Z es CH_2 , n es 1, R^2 y R^3 son hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo y Q es oxígeno o azufre, reaccionando un compuesto de fórmula (XIV):



165
461
X/6

donde Hal es un halógeno adecuado, R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z y R^6 son tal como se definieron en la fórmula (1), con R^1OH o R^1SH en presencia de una base adecuada;

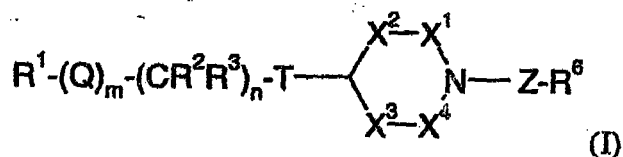
y opcionalmente después de (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) o (i) formar una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del compuesto de fórmula (I) obtenido.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o a sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de él, tal como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

8. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 7 que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o a sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de él, como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de fórmula (1), o una sal o un solvato de ella farmacéuticamente aceptable, como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en terapia.

10. El uso de un compuesto de fórmula (1),



166
162
170

donde

Z es CR^4R^5 , $C(O)$ o $CR^4R^5-Z^1$;

X^1 es C_{1-4} alquileo, C_{2-4} alquenileo o $C(O)NH$;

R^1 representa un grupo C_1-C_{12} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de ciano, hidroxilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_3-C_7 cicloalquilo, C_1-C_6 alcoxicarbonilo y fenilo (él mismo opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, fenilo(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, $SO_2(C_1-C_6$ alquilo), $C(O)NH_2$, carboxi o C_1-C_6 alcoxicarbonilo); o

R^1 representa C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido por fenilo (él mismo opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, fenilo(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, $SO_2(C_1-C_6$ alquilo), $C(O)NH_2$, carboxi o C_1-C_6 alcoxicarbonilo); o

R_1 representa un sistema de anillo de 3 a 14 miembros saturado o no saturado el cual opcionalmente comprende hasta dos átomos de carbono del anillo que forman grupos carbonilo y que adicionalmente comprende opcionalmente hasta 4 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema de anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: halógeno, ciano, nitro, oxo, hidroxilo, C_1-C_8 alquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6 alquilo), C_3-C_7 cicloalquilo(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6

alquiltio(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alquilcarboniloxi (C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alquiloSO₂(C₁-C₆ y alquilo), arilo(C₁-C₆ alquilo), heterociclilo(C₁-C₆ alquilo), ariloSO₂(C₁-C₆ alquilo), heterocicililSO₂(C₁-C₆ alquilo), arilo(C₁-C₆ alquilo)SO₂, heterociclilo(C₁-C₆ alquilo)SO₂, C₂-C₆ alquenilo, C₁-C₆ alcoxi, carboxi sustituido C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ hidroxialcoxi, C₁-C₆ alquilcarboxi sustituido C₁-C₆ alcoxi, ariloxi, heterocicililoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₆ alquiltio), C₃-C₆ alquiniltio, C₁-C₆ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ haloalquilcarbonilamino, SO₃H, -NR⁷R⁸, -C(O)NR²³R²⁴SO₂(C₁-C₆ alquilo), SO₂NR¹⁸R¹⁹, SO₂R²⁰, R²⁵C(O), carboxilo, C₁-C₆ alcoxicarbonilo, arilo y heterociclilo; donde las anteriores fracciones arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas por uno o más de halógeno, oxo, hidroxilo, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, fenilo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, SO₂(C₁-C₆ alquilo), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcoxicarbonilo;

m es 0 o 1;

Q representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NR⁹, C(O), C(O)NR⁹ o NR⁹C(O); n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 teniendo en cuenta que cuando n es 0, entonces m es 0;

cada R² y R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₄, o (CR²R³)_n representa C₃-C₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁-C₄ alquilo;

T representa un grupo NR¹⁰, C(O)NR¹⁰, NR¹¹C(O)NR¹⁰ o C(O)NR¹⁰NR¹¹;

X¹, X², X³ y X⁴ son, independientemente, CH₂, CHR¹² {donde cada R¹² es, independientemente, C₁-C₄ alquilo o C₃-C₇ cicloalquilo(C₁-C₄ alquilo)} o C=O; o, cuando son CHR¹², los grupos R¹² de X¹ y X³ o X⁴ o, X² y X³ o X⁴ se unen para formar una cadena de dos o tres átomos que es CH₂CH₂, CH₂OCH₂ o CH₂SCH₂; teniendo en cuenta que por lo menos dos de X¹, X², X³ y X⁴ son CH₂;

168
164
10

R^4 y R^5 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_4 alquilo;

R^6 es arilo o heterociclilo, ambos opcionalmente sustituidos por uno o más de halógeno, ciano, nitro, oxo, hidroxilo, C_1-C_8 alquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6 alquilo), C_3-C_7 cicloalquilo(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alquiltio(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alquilcarbonilo(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alquilo SO_2 (C_1-C_6 alquilo), arilo(C_1-C_6 alquilo), heterociclilo(C_1-C_6 alquilo), aril SO_2 (C_1-C_6 alquilo), heterociclil SO_2 (C_1-C_6 alquilo), arilo(C_1-C_6 alquilo) SO_2 , heterociclilo(C_1-C_6 alquilo) SO_2 , C_2-C_6 alquenilo, C_1-C_6 alcoxi, carboxi sustituido C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 hidroxialcoxi, C_1-C_6 alquilcarboxi sustituido C_1-C_6 alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, C_1-C_6 alquiltio, C_3-C_7 cicloalquilo(C_1-C_6 alquiltio), C_3-C_6 alquiniltio, C_1-C_6 alquilcarbonil amino, C_1-C_6 haloalquilcarbonilamino, SO_3H , $-NR^{16}R^{17}$, $-C(O)NR^{21}R^{22}$, $SO_2(C_1-C_6$ alquilo), $SO_2NR^{13}R^{14}$, SO_2R^{15} , $R^{26}C(O)$, carboxilo, C_1-C_6 alcóxicarbonilo, arilo y heterociclilo; donde las anteriores fracciones arilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidas por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, fenilo(C_1-C_6 alquilo), C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, $SO_2(C_1-C_6$ alquilo), $C(O)NH_2$, carboxi o C_1-C_6 alcóxicarbonilo;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_8 haloalquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquilo(C_1-C_4 alquilo) o fenilo(C_1-C_6 alquilo); y,

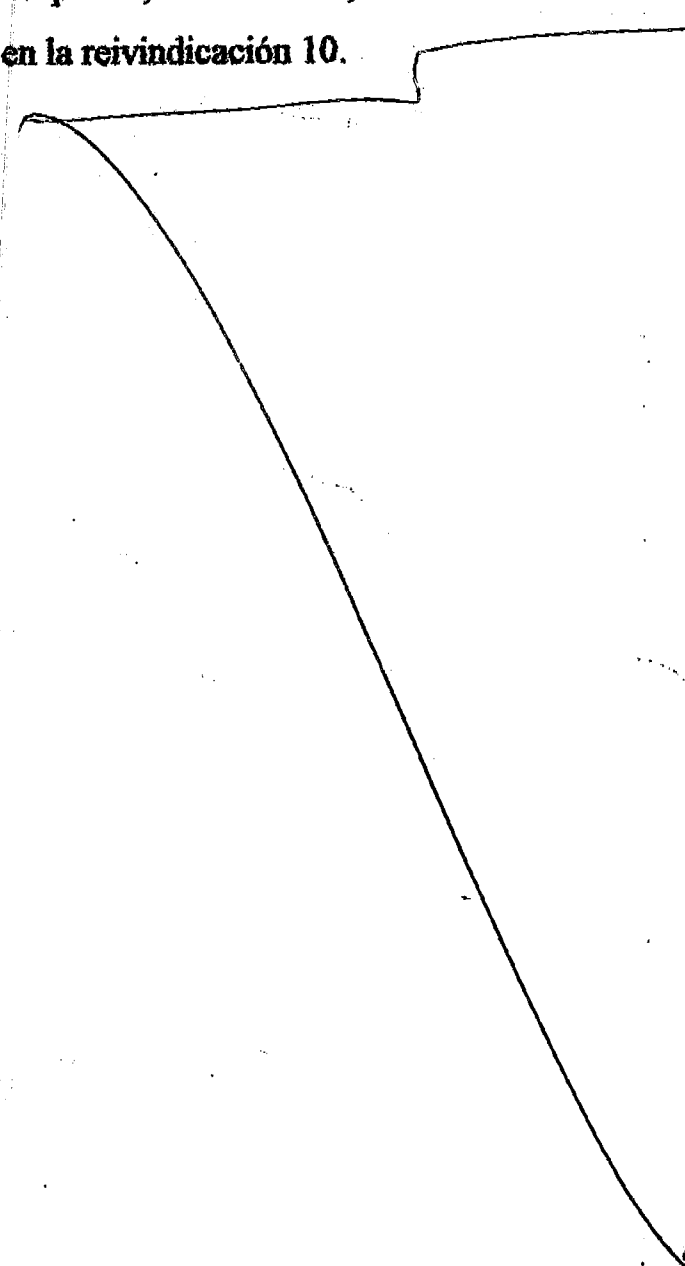
R^{15} y R^{20} son, independientemente, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquilo(C_1-C_4 alquilo) o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por fenilo;

R^{25} y R^{26} son, independientemente, C_1-C_6 alquilo o fenilo (opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6

169
165
170

haloalquilo, fenilo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, SO₂(C₁-C₆ alquilo), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcóxicarbonilo); o una sal de él farmacéuticamente aceptable, o un solvato de él, en la fabricación de un medicamento para la modulación de un receptor de quimioquina.

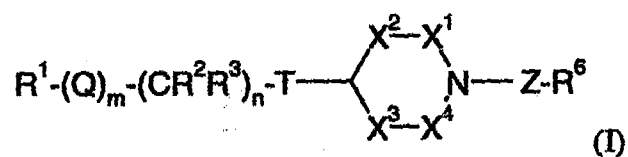
11. Un método de tratar una enfermedad inflamatoria en un paciente que sufre de o está en riesgo de, dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (1), o una sal de él farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o un solvato de una sal de él, tal como se definió en la reivindicación 10.





EXTRACTO

La invención proporciona compuestos de fórmula



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , Z , Q , m , n , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y T son tal como se definió en la especificación, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso en terapia, especialmente para el tratamiento del receptor de quimioquina relacionado con enfermedades y condiciones.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante ([]
- Nombre e identificación del Inventor ([]
- Título o nombre de la Invención 1 []
- Descripción 6 []
- Reivindicaciones 158 []
- Resumen 2 []
- Comprobante de Pago 3 []
- Poder, cuando proceda N []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente N []
- Firma del solicitante o apoderado 2 []

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00263481 00000000 Folios: 171
Fecha (AMD): 2000-08-24 17:31:30
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-63481

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 25 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00-63481

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1823

Clasificación Internacional Patentes: A61K³¹/7036.

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, ~~reivindicaciones~~ (Art.13-d).
- SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) aneja(s)

Bogotá, D.C., noviembre 14 de 2000.

202012

174

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-63481

AUTO 3026

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

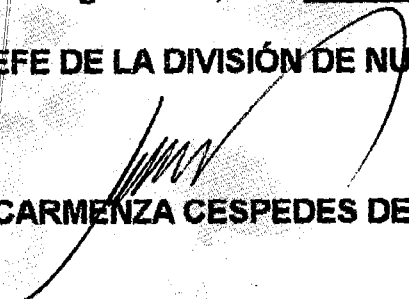
ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los

21 NOV. 2009

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C.,

23 NOV. 2009

notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA