

CAVELIER
ABOGADOS

0-74305

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicacion : 00074305 00030301	Folios: 859
Fecha (AMD): 2000-11-07 17:05:10	
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN	
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Referencia : Expediente No. 00.074.305
Solicitante : TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.
Asunto : Solicitud de patente para: "COMPUESTOS DE
AMINA CÍCLICA, SU PRODUCCIÓN Y SU USO"
Fecha de solicitud : 29 de septiembre de 2000

TRAMITE 002 EVENTO 001 ACTUACION 329

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitante en el asunto de la referencia, atentamente, presento con este escrito las copias certificadas de las solicitudes de patente Japonesas No. 282088/1999 y No. 046749/2000 del 1 de 18 de febrero de 2000 respectivamente, junto con traducciones de sus carátulas, descripción, y dibujos, a las cuales se reclama prioridad en esta solicitud.

2. Ruego a la Señora Jefe de la División de Nuevas Creaciones, sus anexos, y se continúe con el trámite.

Bogotá



PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: <u>2020</u> / <u>11</u> / <u>01</u> AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicator:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	000 M/1305 005000001,2/90		3
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

[illegible]

10656

OFICINA DE PATENTES
GOBIERNO JAPONÉS

El presente tiene por finalidad certificar que el documento que se anexa es copia fiel de la siguiente solicitud tal como se inscribe en esta oficina.

Fecha de la solicitud: 1° de octubre de 1999

Número de solicitud: 282088/1999

Solicitante(s): Takeda Chemical Industries, Ltd.

25 de agosto de 2000

Comisario de la Oficina de Patentes

Kouzou Oikawa

Certificado número 2000-3066791

[Nombre del documento]	Solicitud de patente
[Número de inscripción del solicitante]	A99208
[Fecha de inscripción]	1º de octubre de 2000 (11º año de Heisei)
[Destinatario]	El Comisario de la OPJ
[Cl. Int.]	C07D233/02 C07D233/20
[Título de la invención]	Compuestos de amina cíclica, su producción y su uso
[Cantidad de reivindicaciones]	20
[Domicilio del inventor]	
[Domicilio]	3-29-302, Nagarahigashi 2-chome, Kita-ku, Osaka-shi, OSAKA
[Nombre]	Shinichi Imamura
[Domicilio del inventor]	

[Domicilio]

10-17, Nakasakurazuka 1-chome,
Toyonaka, OSAKA

[Nombre]

Shohei Hashiguchi

[Domicilio del inventor]

[Domicilio]

28-701, Jonanjicho 3-chome,
Tennouji-ku, Osaka-shi, OSAKA

[Nombre]

Taeko Hattori

[Domicilio del inventor]

[Domicilio]

586-2, Ooaza-Higashihiratsuka,
Tsukuba, IBARAKI

[Nombre]

Osamu Nishimura

[Domicilio del inventor]

[Domicilio]

2-15-203, Taishomachi,
Ibaraki, OSAKA

[Nombre]

Naoyuki Kanzaki

[Domicilio del inventor]

[Domicilio]

54-19, Kotokujidai 3-chome,
Kagoshima-shi, KAGOSHIMA

[Nombre]

Masanori Baba

[Solicitante para el domicilio de patentes]

[Número de identificación]

000002934

[Nombre]

Takeda Chemical Industries, Ltd.

[Domicilio del abogado]

[Número de identificación]

100114041

[Abogado en Patentes]

[Nombre]

Shuichi Takahashi

[Abogado elegido]

[Número de identificación] 100110456

[Abogado en Patentes]

[Nombre] Tsutomu Uchiyama

[Indicación de la tasa]

[Número de la cuenta de depósito] 005142

[Tasa (yen)] 21000

[Lista de documentos anexos]

[Documento]	Especificación	1
-------------	----------------	---

[Documento]	Resumen	1
-------------	---------	---

[Número del Poder General del Abogado] 9909276

[Número del Poder General del Abogado] 9721047

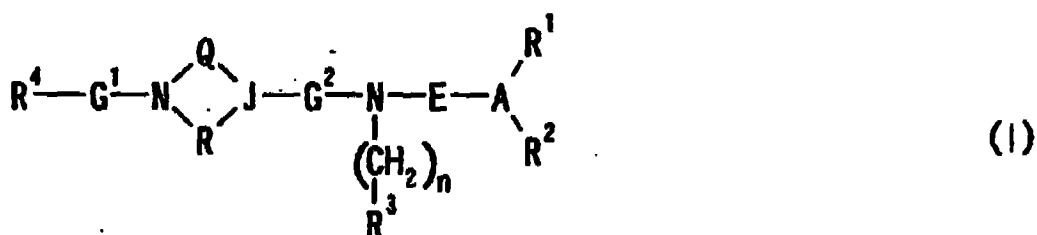
[Requerimiento de recibo y prueba] Sí

[Documento] Especificación

[Título de la invención] Compuestos de amina cíclica, su producción y su uso

[Reivindicación]

[Reivindicación 1] Un compuesto de la fórmula:



(donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, R^2 es un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, o R^1 y R^2 pueden combinarse entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; A es N o N^+-R^5 . Y^- (R^5 es un grupo de hidrocarburos; Y^- es un contraanión); R^3 es un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; n es 0 ó 1; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido, un grupo alcoxi que puede ser sustituido, un grupo ariloxi que

puede ser sustituido o un grupo amino que puede ser sustituido, E es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo; G^1 es un enlace, CO o SO_2 ; G^2 es CO, SO_2 , NHCO, CONH u OCO; J es metina o un átomo de nitrógeno; y cada uno de Q y R es un enlace o un hidrocarburo alifático C_{1-3} divalente que puede ser sustituido; con la condición de que J sea metina cuando G^2 es OCO, que Q o R -uno de ellos- no sea un enlace cuando el otro es un enlace y que cada uno de los siguientes, Q y R, no esté sustituido por un grupo oxo cuando G^1 es un enlace) o una sal del mismo.

[Reivindicación 2] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde R^1 y R^2 pueden combinarse entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido.

[Reivindicación 3] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde R^3 es un grupo fenilo que puede estar sustituido.

[Reivindicación 4] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde E es trimetileno.

[Reivindicación 5] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde G^2 es CO o NHCO.

[Reivindicación 6] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde J es metina.

[Reivindicación 7] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde G^1 es CO o SO₂.

[Reivindicación 8] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde R^4 es un alquilo C₁₋₃.

[Reivindicación 9] Un profármaco de un compuesto o una sal del mismo tal como se reivindica en la Reivindicación 1.

[Reivindicación 10] Una composición farmacéutica que contiene un compuesto o una sal del mismo tal como se reivindica en la Reivindicación 1 o un profármaco del mismo.

[Reivindicación 11] Una composición farmacéutica tal como se reivindica en la Reivindicación 10, la cual es un antagonista del receptor de la quimiocina.

[Reivindicación 12] Una composición farmacéutica tal como se reivindica en la Reivindicación 10, la cual es un antagonista del CCR5.

[Reivindicación 13] Una composición tal como se reivindica en la Reivindicación 10, la cual está destinada al tratamiento o la prevención de la enfermedad infecciosa por el VIH.

[Reivindicación 14] Una composición tal como se reivindica en la Reivindicación 10, la cual está destinada al tratamiento o la profilaxis del SIDA.

[Reivindicación 15] Una composición tal como se reivindica en la Reivindicación 10, la cual está destinada a la prevención de la progresión del SIDA.

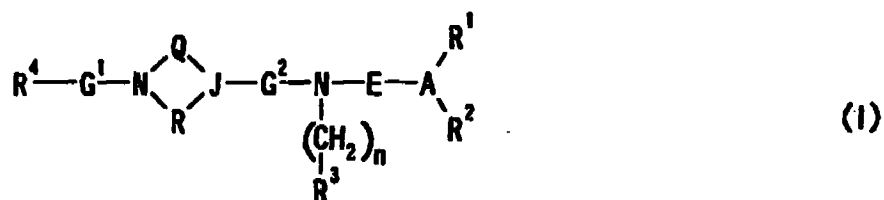
[Reivindicación 16] Una composición como se reivindica en la Reivindicación 13, la cual se usa en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa.

[Reivindicación 17] Una composición como se reivindica en la Reivindicación 16, donde el inhibidor de la transcriptasa inversa es zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, stavudina, abacavir, nevirapina, delavirdina o efavirenz.

[Reivindicación 18] Una composición como se reivindica en la Reivindicación 16, donde el inhibidor de la proteasa es saquinavir, ritonavir, indinavir o nelfinavir.

[Reivindicación 19] Un método para producir un compuesto de la fórmula:

[fórmula 4]:



(donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, R^2 es un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, o R^1 y R^2 pueden combinarse entre sí con un átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; A es N o $N^+ - R^5$. Y^- (R^5 es un grupo de hidrocarburos; Y^- es un contraanión); R^3 es un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; n es 0 ó 1; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido, un grupo alcoxi que puede ser sustituido, un grupo ariloxi que puede ser sustituido, o un grupo amino que puede ser sustituido, E es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo; G^1 es un enlace, CO o SO_2 ; G^2 es CO, SO_2 , $NHCO$, $CONH$ u OCO ; J es metina o un átomo de nitrógeno; y cada uno de Q y R es un enlace o un hidrocarburo alifático C_{1-3} divalente que puede ser sustituido; con la condición de que J sea metina cuando G^2 sea OCO , que Q o R -uno de ellos- no

sea un enlace cuando el otro es un enlace y que cada uno de los siguientes, Q y R, no esté sustituido por oxo cuando G¹ es un enlace) o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

[fórmula 2]



(donde cada símbolo tiene el significado indicado anteriormente) o una sal del mismo con un compuesto de la fórmula:

[fórmula 3]



(donde R⁶ es un grupo carboxilo, o un grupo de ácido sulfónico o una sal del mismo o un derivado reactivo del mismo, y los demás símbolos tienen los significados indicados anteriormente) o una sal del mismo.

[fórmula 8]



(donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, R^2 es un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, o R^1 y R^2 pueden combinarse entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; A es N o $N^+ - R^5$. Y^- (R^5 es un grupo de hidrocarburos; Y^- es un contraanión); R^3 es un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; n es 0 ó 1; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido, un grupo alcoxi que puede ser sustituido, un grupo ariloxi que puede ser sustituido, o un grupo amino que puede ser sustituido, E es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por



(donde cada símbolo tiene el significado indicado anteriormente) o una sal del mismo o un compuesto de la fórmula:

[fórmula 7]



(donde R^5 es un grupo de hidrocarburos, y los demás símbolos tienen los significados indicados anteriormente).

[Descripción detallada de la invención]

[0001]

[Campo técnico al que pertenece la invención]

La presente invención se refiere a compuestos de amina cíclica que son útiles para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida

(SIDA), su producción y su uso, y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

[0002]

[Arte previo]

Se han desarrollado inhibidores de la proteasa del VIH (virus de inmunodeficiencia humana) para el tratamiento del SIDA, y el uso de los inhibidores de la proteasa en combinación con dos inhibidores convencionales de la transcriptasa inversa del VIH ha aportado un nuevo avance en el tratamiento del SIDA. Sin embargo, estas drogas y su uso combinación no son suficientes para erradicar el SIDA, y por ello se requieren nuevas drogas anti-SIDA que tengan actividades y mecanismos diferentes.

El CD4 es un receptor conocido, a partir del cual el VIH invade una célula blanco. Recientemente, se descubrió el CCR5 como un segundo receptor del VIH macrófago-trópico. El CCR5 es un receptor de quimiocina acoplado a la proteína G que tiene siete dominios de transmembrana. Se cree que estos receptores de quimiocina desempeñan un papel esencial en el establecimiento y la propagación de la infección por VIH. De hecho, se informó que una persona que es resistente a la infección por VIH a pesar de varias exposiciones, retiene la mutación de la homodelección del gen del

CCR5. Por eso, se espera que un antagonista del CCR5 se convierta en una nueva droga anti-VIH.

[0003]

Como antagonistas de los receptores de quimiocina se conocen los derivados de urea aromáticos (J. Biol. Chem., 1998, 273, 10095-10098), los derivados de la benzodiazepina (Publicación de Patente Japonesa no examinada, No. 9-249570), los derivados de ciclám (Nat. Med., 1998, 4, 72-77), los derivados de espiro-piperidina (WO98/25604, 25605), los derivados de acridina (WO98/30218), los derivados de xanteno (WO98/04554), los derivados de haloperidol (J. Biol. Chem. 1998, 273, 15687-15692, WO98/24325, 02151), el compuesto tipo benzazocina (Publicación de Patente Japonesa no examinada No. 9-25572), los derivados de benzimidazol (WO98/06703), los derivados de piperazina y diazepina (WO97/44329), los derivados de piperidina 3 - disustituida (Publicación de Patente Japonesa no examinada No. 9-249566), los derivados de piperidina 4-sustituida (WO99/04794), los derivados de pirrolidina sustituida (WO99/09984, WO99/38514), etc. Sin embargo, hasta ahora no se ha dado cuenta de que se haya desarrollado un antagonista del CCR5 como un agente terapéutico del SIDA.

[0004]

[Problemas a resolver por medio de la invención]

A fin de investigar una droga anti-SIDA que tenga una actividad antagónica al CCR5, es necesario clonar un gen del CCR5 a partir del tejido humano derivado de la biblioteca de cDNA, ligar dicho gen con un vector para la expresión en las células animales, introducir dicho gen en células animales y obtener células que expresen el CCR5. Además, utilizando este transformante, es necesario explorar selectivamente un compuesto que inhiba en gran medida el enlace del RANTES de la quimiocina CC, un ligando natural, con el CCR5 (que antagoniza en gran medida al CCR5). Sin embargo, hasta la fecha no se informó de un compuesto con bajo contenido molecular que tenga una actividad antagónica del CCR5.

[0005]

[Medios de resolver los problemas]

Los presentes inventores realizaron diligentemente vastos estudios de compuestos que tienen una actividad antagónica del CCR5 y, como resultado, hallaron que un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo posee inesperadamente una potente actividad antagónica del CCR5 y una inhibición de la infección por el VIH en células mononucleares periféricas humanas (especialmente SIDA), y también que el compuesto tiene una capacidad de absorción superior cuando se administra por vía oral. La presente invención se llevó a cabo basada en el hallazgo.

(1) Un compuesto de la fórmula:

$$\begin{array}{c}
 R^4-G^1-N \begin{array}{c} \diagup Q \diagdown \\ \diagdown R \diagup \end{array} J-G^2-N-E-A \begin{array}{c} \diagup R^1 \diagdown \\ \diagdown R^2 \diagup \end{array} \\
 | \\
 (CH_2)_n \\
 | \\
 R^3
 \end{array}
 \quad (I)$$

(donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, R^2 es un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, o R^1 y R^2 pueden combinarse entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; A es N o N^+-R^5 . Y^- (R^5 es un grupo de hidrocarburos; Y^- es un contraanión); R^3 es un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; n es 0 ó 1; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido, un grupo alcoxi que puede ser sustituido, un grupo ariloxi que puede ser sustituido o un grupo amino que puede ser sustituido, E es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por uno o más grupos(s) distinto(s) de oxo; G^1 es un enlace, CO o SO_2 ; G^2 es CO,

SO_2 , NHCO , CONH u OCO ; J es metina o un átomo de nitrógeno; y cada uno de Q y R es un enlace o un hidrocarburo alifático C_{1-3} divalente que puede ser sustituido; con la condición de que J sea metina cuando G^2 es OCO , que Q o R -uno de ellos- no sea un enlace cuando el otro es un enlace y que cada uno de los siguientes, Q y R, no esté sustituido por uno o más grupo(s) oxo cuando G^1 es un enlace) o una sal del mismo.

(2) Un compuesto como se indica en el punto anterior (1), donde R^1 y R^2 pueden combinarse entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

(3) Un compuesto como se indica en el punto anterior (1), donde R^3 es un grupo fenilo que puede estar sustituido;

(4) Un compuesto como se indica en el punto anterior (1), donde E es trimetileno;

(5) Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde G^2 es CO o NHCO ;

(6) Un compuesto como se indica en el punto anterior (1), donde J es metina;

(7) Un compuesto como se indica en el punto anterior (1), donde G^1 es CO o SO_2 ;

(8) Un compuesto como se indica en el punto anterior (1), donde R^4 es un alquilo C_{1-3} .

(9) Un profármaco de un compuesto o una sal del mismo tal como se reivindica en el punto anterior (1).

(10) Una composición farmacéutica que contiene un compuesto o una sal del mismo como se indica en el punto anterior (1) o un profármaco del mismo;

[0006]

(11) Una composición farmacéutica como se indica en el punto anterior (10), la cual es un antagonista del receptor de la quimiocina;

(12) Una composición farmacéutica como se indica en el punto anterior (10), la cual es un antagonista del CCR5;

(13) Una composición como se indica en el punto anterior (10), la cual está destinada al tratamiento o la profilaxis de la enfermedad infecciosa por el VIH;

(14) Una composición como se indica en el punto anterior (10), la cual está destinada al tratamiento o la profilaxis del SIDA;

(15) Una composición como se indica en el punto anterior (10), la cual está destinada a la prevención de la progresión del SIDA;

(16) Una composición como se indica en el punto anterior (13), la cual se usa en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa;

(17) Una composición como se indica en el punto anterior (16), donde el inhibidor de la transcriptasa inversa es zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, stavudina, abacavir, nevirapina, delavirdina o efavirenz;

(18) Una composición como se indica en el punto anterior (16), donde el inhibidor de la proteasa es saquinavir, ritonavir, indinavir o nelfinavir;

(19) Un método para producir un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

[fórmula 10]



(donde cada símbolo tiene el significado indicado anteriormente) o una sal del mismo con un compuesto de la fórmula:

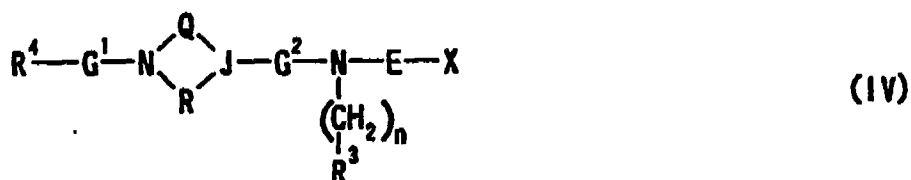
[fórmula 11]



(donde R^6 es un grupo carboxilo, o un grupo de ácido sulfónico o una sal del mismo o un derivado reactivo del mismo, y los demás símbolos tienen los significados indicados anteriormente) o una sal del mismo; y

(20) Un método para producir un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

[fórmula 12]



(donde x es un grupo de salida, y los demás símbolos tienen los significados indicados anteriormente) o una sal del mismo con un compuesto de la fórmula:

[fórmula 13]



(donde cada símbolo tiene el significado indicado anteriormente) o una sal del mismo o un compuesto de la fórmula:

[fórmula 14]



(donde cada símbolo tiene el significado indicado anteriormente).

[0007]

Los ejemplos de un grupo de hidrocarburos en el “grupo de hidrocarburos opcionalmente sustituido” representado por R^1 incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos alifáticos, un grupo de hidrocarburos alicíclicos y un grupo arilo, etc. Entre ellos, se prefiere un grupo de hidrocarburos alifáticos y un grupo de hidrocarburos alicíclicos.

Los ejemplos del "grupo de hidrocarburos alifáticos" incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos alifáticos de cadena recta o ramificada, como un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, etc.

Los ejemplos del grupo alquilo incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-10} (preferentemente un alquilo C_{1-6} , etc.) como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, n-heptilo, 1-metilheptilo, 1-etilhexilo, n-octilo, 1-metil-heptilo, nonilo, etc.

Los ejemplos del grupo alquenilo incluyen, por ejemplo, un grupo alquenilo C_{2-6} como vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metil-alilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, etc.

Los ejemplos del grupo alquinilo incluyen, por ejemplo, un grupo alquinilo C_{2-6} como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc.

[0008]

Los ejemplos del "grupo de hidrocarburos alicíclicos" incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos alicíclicos saturados o insaturados como un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalcandienilo, etc.

Los ejemplos del "grupo cicloalquilo" incluyen, por ejemplo, un cicloalquilo C_{3-9} (preferentemente un cicloalquilo C_{3-8}) como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, etc., y un anillo fusionado como 1-indanilo, 2-indanilo, etc.

Los ejemplos del "grupo cicloalquenilo" incluyen, por ejemplo, un grupo cicloalquenilo C_{3-6} como 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 1-ciclobuten-1-ilo, 1-ciclopenten-1-ilo, etc.

Los ejemplos del "grupo cicloalcandienilo", por ejemplo, un grupo cicloalcandienilo C_{4-6} como 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, 2,5-ciclohexadien-1-ilo, etc.

Los ejemplos del "grupo arilo" ejemplificados por el grupo de hidrocarburos incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o fusionados. Entre otros, se prefiere un grupo arilo C_{6-14} como fenilo, naftilo, antrilo, fenatrilo, acenaftilenilo, 4-indanilo, 5-indanilo, etc. En particular, se prefieren fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.

[0009]

Los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" en el "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" representado por R^1 incluyen un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros), saturado o insaturado (preferentemente saturado) no aromático (grupo heterocíclico alicíclico) como oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, etc.

Los ejemplos del sustituyente del "grupo de hidrocarburos opcionalmente sustituido" y del "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" representado por R^1 incluyen un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo o grupo alquenilo opcionalmente sustituidos, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo imidoilo opcionalmente sustituido, un grupo amidino opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo tiol opcionalmente sustituido, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc., preferentemente, cloro, bromo,

etc.), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo derivado de un ácido sulfónico, un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico, etc.

El "grupo de hidrocarburos opcionalmente sustituido" y el "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" puede tener 1 a 5 sustituyentes tal como se describió más arriba (preferentemente, 1 a 3 sustituyentes) en cualquier posición posible.

Los ejemplos del grupo arilo en el "grupo arilo opcionalmente sustituido" como el sustituyente incluyen un grupo arilo C_{6-14} como fenilo, naftilo, antrilo, fenatrilo, acenaftilenilo, etc. Los grupos arilo mencionados pueden tener 1 ó 2 sustituyentes en cualquier posición posible.

Los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-6} como metoxi, etoxi, propoxi, etc., un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilo inferior (un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, etc., etc.), un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amidino, etc.

[0010]

Los ejemplos del grupo cicloalquilo en el "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido" como el sustituyente incluyen un grupo cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. Dichos grupos cicloalquilo tienen el mismo tipo y número

de sustituyentes que el "grupo arilo opcionalmente sustituido" descrito anteriormente.

Los ejemplos del grupo cicloalquenilo en el "grupo cicloalquenilo opcionalmente sustituido" como el sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo cicloalquenilo C_{3-6} como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc. Dichos grupos cicloalquenilo pueden tener el mismo tipo y número de sustituyentes que el "grupo arilo opcionalmente sustituido" descrito anteriormente.

Los ejemplos del grupo alquilo en el "grupo alquilo opcionalmente sustituido" como el sustituyente incluyen, por ejemplo, un alquilo C_{1-6} etc. como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilpropilo, etc. Estos grupos alquilo pueden tener el mismo tipo y número de sustituyentes que el "grupo arilo opcionalmente sustituido" descrito anteriormente.

Los ejemplos del grupo alquenilo en el "grupo alquenilo opcionalmente sustituido" como el sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alquenilo C_{2-6} como vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metilalilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, etc. Dichos grupos alquenilo pueden tener

el mismo tipo y número de sustituyentes que el "grupo arilo opcionalmente sustituido" descrito anteriormente.

[0011]

Los ejemplos del grupo alquinilo en el "grupo alquinilo opcionalmente sustituido" como el sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alquinilo C_{2-6} como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc. Dichos grupos alquinilo pueden tener el mismo tipo y número de sustituyentes que el "grupo arilo opcionalmente sustituido" descrito anteriormente.

Los ejemplos del grupo heterocíclico en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" como el sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado (un grupo heterocíclico alicíclico) etc., que contiene, además de átomos de carbono, por lo menos un heteroátomo (preferentemente 1 a 4 heteroátomos, más preferentemente 1 a 2 heteroátomos) que consiste en 1 a 3 tipos de heteroátomos (preferentemente 1 a 2 tipos de heteroátomos) seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, etc.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen un grupo heterocíclico monocíclico aromático como un grupo heterocíclico

monocíclico aromático de 5 a 6 miembros (por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc.); un grupo heterocíclico aromático fusionado como un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzindazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzoisooxazolilo, benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo, etc.); etc., preferentemente, un grupo heterocíclico que consiste en el grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros descrito anteriormente, fusionado con un anillo de benceno o un grupo heterocíclico que consiste en el grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros descrito anteriormente, fusionado con un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros descrito anteriormente igual o diferente, etc.

[0012]

Los ejemplos del “grupo heterocíclico no aromático” incluyen un grupo heterocíclico no aromático (grupo heterocíclico alicíclico) de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) saturado o insaturado (preferentemente saturado) como oxiraniilo, azetidiniilo, oxetaniilo, tietaniilo, pirrolidiniilo, tetrahidrofuriilo, tiolaniilo, piperidiilo, tetrahidropiraniilo, morfoliniilo, tiomorfoliniilo, piperaziniilo, etc.

Los ejemplos del sustituyente del “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” como el sustituyente incluyen un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, etc.), un grupo acilo (por ejemplo, un grupo alcanoiilo C_{1-6} como formilo, acetilo, propioniilo, pivaloiilo, etc.

Los ejemplos del sustituyente en el “grupo amino opcionalmente sustituido”, el “grupo imidoiilo opcionalmente sustituido”, el “grupo amidino opcionalmente sustituido”, el “grupo hidroxilo opcionalmente sustituido” y el “grupo tiol opcionalmente sustituido” como el sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo acilo (alcanoiilo C_{1-6}) (por ejemplo, formilo, acetilo, propioniilo, pivaloiilo, etc.), benzoilo, un alcoxi C_{1-6} -carboniilo opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometoxicarboniilo, 2,2,2-trifluoroetoxicarboniilo, triclorometoxicarboniilo, 2,2,2-tricloroetoxicarboniilo,

etc.), etc. Además, el "grupo amino" en el "grupo amino opcionalmente sustituido" como el sustituyente puede ser sustituido por un grupo imidoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquil C_{1-6} imidoilo, formimidoilo, amidino, etc.), etc. y dos sustituyentes del "grupo amino" pueden formar un grupo amino cíclico junto con un átomo de nitrógeno.

Los ejemplos de dicho grupo amino cíclico mencionado incluyen, por ejemplo, un grupo amino cíclico de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 a 6 miembros) como 1-azetidino, 1-pirrolidino, piperidino, morfolino, 1-piperazino y 1-piperazino que en la posición 4 pueden tener un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo C_{7-10} como bencilo, fenetilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo C_{6-10} como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.), etc.

[0013]

Los ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen carbamoilo insustituido, un grupo carbamoilo N-monosustituido y un grupo carbamoilo N,N-disustituido.

El "grupo carbamoilo N-monosustituido" es un grupo carbamoilo que tiene un sustituyente en el átomo de nitrógeno y dicho sustituyente incluye, por ejemplo, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6}

como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo C_{6-10} como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.), un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo C_{7-10} , preferentemente un fenil-alquilo C_{1-4} como bencilo, fenetilo, etc.), un grupo heterocíclico (por ejemplo, el "grupo heterocíclico" antes mencionado como el sustituyente del "grupo de hidrocarburos opcionalmente sustituido" representado por R^1 , etc. Dicho grupo alquilo inferior mencionado, el grupo cicloalquilo, el grupo arilo, el grupo aralquilo y el grupo heterocíclico pueden tener un sustituyente, y los ejemplos del sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo hidroxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido [dicho grupo amino mencionado puede tener 1 a 2 sustituyentes (por ejemplo, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo acilo (por ejemplo, un grupo alcanilo C_{1-6} como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, etc., benzoilo, etc.), etc.)], un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), etc. Dicho grupo alquilo inferior incluye, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc. y se prefiere, en particular, metilo, etilo, etc. Dicho grupo alcoxi inferior incluye, por

ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-6} como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, etc. y se prefiere, en particular, metoxi, etoxi, etc. El grupo alquilo inferior, el grupo cicloalquilo, el grupo arilo, el grupo aralquilo y el grupo heterocíclico antes descriptos pueden tener 1 ó 2 a 3 (preferentemente 1 ó 2) sustituyentes. Cuando estos grupos tienen 2 ó 3 sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0014]

El "grupo carbamoilo N,N-disustituido" es un grupo carbamoilo que tiene dos sustituyentes en el átomo de nitrógeno. Los ejemplos de uno de los sustituyentes incluyen los mismos del "grupo carbamoilo N-monosustituido" antes descriptos, y los ejemplos del otro sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), un grupo aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc. , preferentemente un grupo fenil-alquilo C_{1-4} , etc.), etc. Además, dos sustituyentes del "grupo carbamoilo N,N-disustituido" pueden formar un grupo amino-carbamoilo cíclico junto con un átomo de nitrógeno.

Los ejemplos de dicho grupo amino-carbamoilo cíclico incluyen, por ejemplo, un grupo amino-carbamoilo cíclico de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 a 6 miembros) como 1-azetidilcarbonilo, 1-

pirrolidinilcarbonilo, piperidinocarbonilo, morfolinilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo y 1-piperazinilcarbonil que en la posición 4 pueden tener un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ como bencilo, fenetilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo C₆₋₁₀ como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.), etc.

Los ejemplos del sustituyente en el "grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen el mismo sustituyente que en el "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" descrito anteriormente.

[0015]

Los ejemplos del "grupo carboxilo opcionalmente esterificado" en la presente especificación incluyen un grupo carboxilo libre así como un grupo alcóxicarbonilo inferior, un grupo arilóxicarbonilo, un grupo aralquilóxicarbonilo, etc.

Los ejemplos del "grupo alcóxicarbonilo inferior" incluyen, por ejemplo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo, isobutóxicarbonilo, sec-butóxicarbonilo, tert-butóxicarbonilo, pentilóxicarbonilo, isopentilóxicarbonilo, neopentilóxicarbonilo, etc. Entre

otros, se prefiere un grupo alcoxi C_{1-3} -carbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, etc.

Los ejemplos del "grupo ariloxycarbonilo" incluyen, por ejemplo, un grupo ariloxi C_{7-12} -carbonilo como fenoxycarbonilo, 1-naftoxycarbonilo, 2-naftoxycarbonilo, etc.

Los ejemplos del "grupo aralquiloxy-carbonilo" incluyen, por ejemplo, un grupo aralquiloxy C_{7-10} -carbonilo, etc. (preferentemente, un aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-4} -carbonilo, etc.) como benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo, etc.

El "grupo ariloxycarbonilo" y el "grupo aralquiloxy-carbonilo" mencionados pueden ser sustituidos. Los ejemplos del sustituyente incluyen el mismo tipo y número de sustituyentes del grupo arilo y grupo aralquilo como el sustituyente para el grupo carbamoilo N-monosustituido descrito con anterioridad.

Los ejemplos del "grupo acilo derivado de un ácido sulfónico" como el sustituyente incluyen un grupo sulfonilo que tiene un sustituyente cuyo "grupo carbamoilo N-monosustituido" antes descrito tiene en el átomo de nitrógeno, etc., preferentemente un alquil C_{1-6} -sulfonilo como metansulfonilo, etansulfonilo, etc.

[0016]

Los ejemplos del "grupo acilo derivado de un ácido carboxílico" como el sustituyente incluyen un grupo carbonilo que tiene un átomo de hidrógeno o un sustituyente cuyo "grupo carbamoilo N-monosustituido" antes descrito tiene en el átomo de nitrógeno, etc., preferentemente, un grupo alcanilo C_{1-6} como formilo, acetilo, trifluoroacetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, etc., benzoilo, etc.

Los ejemplos de cada "grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido" y "grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido" indicados como R^2 incluyen los mismos que aquéllos indicados en R^1 . Entre ellos, se prefieren un alquilo C_{2-6} que puede ser sustituido y un cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido.

Cuando R^1 y R^2 se enlazan entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un anillo, el anillo contiene un átomo de nitrógeno, y además puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

Los ejemplos del anillo incluyen, por ejemplo, un grupo amino cíclico como un anillo monocíclico como 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, etc., como un anillo fusionado como 1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolilo, 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzoazepin-3-ilo, etc., como un anillo espiro como inden-1-espiro-4'-piperidin-1'-ilo, etc. El grupo amino cíclico puede tener 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1 a 3 sustituyentes en posiciones convenientes en el anillo.

Los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi que puede estar sustituido, un grupo aralquiloxi, un grupo de hidrocarburos que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, etc.

Los ejemplos del grupo alcanoilamino incluyen un grupo amino como acetilamino, propionilamino, butiroilamino, pentoilamino, etc. Los ejemplos del grupo alcoxi incluyen un grupo alcoxi C_{1-4} como metoxi, etoxi, propoxi, etc. Los ejemplos de un grupo ariloxi en el grupo ariloxi que puede estar sustituido incluyen un grupo ariloxi C_{6-10} como feniloxi, naftiloxi, etc., y los ejemplos del sustituyente incluyen un átomo de halógeno como flúor, bromo, cloro, yodo, etc.

Los ejemplos del grupo aralquiloxi incluyen un grupo aralquilo C_{7-11} como benciloxi, fenetiloxi, naftiloxi, etc. Los ejemplos del grupo hidrocarburo en el grupo hidrocarburo que puede estar sustituido incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos alifáticos, un grupo de hidrocarburos alicíclicos, un grupo arilo, etc. Cada uno del grupo de hidrocarburos alifáticos, el grupo de hidrocarburos alicíclicos y el grupo arilo son los mismos que los mencionados para R^1 .

Los ejemplos del sustituyente del grupo de hidrocarburos incluyen, por ejemplo, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo fenilo, un fenilo sustituido (un grupo fenilo sustituido por un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), trifluorometilo, etc.), etc. cuando el grupo de

hidrocarburos es un grupo de hidrocarburos alifáticos o un grupo de hidrocarburos alicíclicos, e incluyen un halógeno como cloro, flúor, etc. cuando el grupo de hidrocarburos es un grupo arilo.

Los ejemplos del “grupo de hidrocarburos opcionalmente sustituido” incluyen los mismos que aquéllos descritos más arriba en el “grupo de hidrocarburos que pueden estar sustituidos” representados por R^3 que se mencionan más abajo.

Se prefiere enlazar a R^1 y R^2 entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo que puede ser sustituido.

[0017]

Los ejemplos de un grupo de hidrocarburos cíclicos en “un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido” representado por R^3 incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos alicíclicos, un grupo arilo, etc.

Los ejemplos del “grupo de hidrocarburos alicíclico” incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos alicíclicos saturados o insaturados como un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalcandienilo, etc., preferentemente un grupo cicloalquilo.

Los ejemplos del "grupo cicloalquilo" incluyen, por ejemplo, un cicloalquilo C_{3-9} , (preferentemente un cicloalquilo C_{3-8} , etc.) como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, etc., y un anillo fusionado como 1-indanilo, 2-indanilo, etc.

Los ejemplos del "grupo cicloalquenilo" incluyen, por ejemplo, un grupo cicloalquenilo C_{3-6} como 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 1-ciclobuten-1-ilo, 1-ciclopenten-1-ilo, etc.

Los ejemplos del "grupo cicloalcandienilo" incluyen, por ejemplo, un grupo cicloalcandienilo C_{4-6} como 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, 2,5-ciclohexadien-1-ilo, etc.

Los ejemplos del "grupo arilo" ejemplificados por el grupo de hidrocarburos cíclicos incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos monocíclicos o aromáticos fusionados. Entre ellos, se prefiere un grupo arilo C_{6-14} como fenilo, naftilo, antrilo, fenatrilo, acenaftilo, etc. En particular, se prefiere fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.

Los ejemplos del sustituyente en "un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido" representado por R^3 incluyen, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo fenilo que puede ser sustituido por un alquilo C_{1-6} como un grupo tolilo, etc., un grupo naftilo, etc., son preferibles cuando el grupo de hidrocarburos cíclicos es un grupo de hidrocarburos alicíclicos, y

es preferentemente, por ejemplo, un átomo de halógeno como un átomo de cloro, un átomo de flúor, cuando el grupo de hidrocarburos cíclicos es un grupo arilo.

Los ejemplos del grupo heterocíclico en el “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” representado por R^1 incluyen, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado (un grupo heterocíclico alicíclico) etc., que contiene, además de átomos de carbono, por lo menos un heteroátomo (preferentemente 1 a 4 heteroátomos, más preferentemente 1 a 2 heteroátomos) consistiendo en 1 a 3 tipos de heteroátomos (preferentemente 1 a 2 tipos de heteroátomos) seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, etc.

[0018]

Los ejemplos del “grupo heterocíclico aromático” incluyen un grupo heterocíclico monocíclico aromático como un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 a 6 miembros, etc. (por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc.); un grupo heterocíclico aromático fusionado como un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por

ejemplo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzindazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzoisooxazolilo, benzotiazolilo, benzopiranoilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo, etc.); etc., preferentemente, un grupo heterocíclico que consiste en el grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros antes mencionado fusionado con un anillo de benceno o un grupo heterocíclico que consiste en el grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros antes mencionado fusionado con un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros antes mencionado igual o diferente, etc.

[0019]

Los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen un grupo heterocíclico no aromático (grupo heterocíclico alicíclico) de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) saturado o insaturado (preferentemente saturado) como oxiranoilo, azetidinoilo, oxetanoilo, tietanoilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanoilo, piperidilo, tetrahidropiranoilo, morfolinoilo, tiomorfolinoilo, piperazinoilo, etc.

Los ejemplos del sustituyente en el "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" representado por R^3 incluyen el mismo sustituyente como aquéllos del "grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido" descriptos anteriormente representado por R^1 . R^3 es preferentemente un grupo fenilo que puede ser sustituido.

Los ejemplos del "grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido" representado por R^4 incluyen el mismo "grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido" representado por R^1 . Los ejemplos del "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" representado por R^4 incluyen el mismo "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" representado por R^3 .

Los ejemplos del grupo alcoxi en el "grupo alcoxi que puede ser sustituido" representado por R^4 preferentemente incluyen, por ejemplo, un alcoxi C_{1-6} como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, etc.

Los ejemplos del sustituyente en el "grupo alcoxi que puede ser sustituido" incluyen, por ejemplo, un grupo cicloalquilo (un grupo cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), un grupo arilo (un grupo arilo C_{6-10} , etc., por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.), un grupo aralquilo (un grupo aralquilo C_{7-10} , preferentemente un grupo fenil-alquilo C_{1-4} , etc., por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc.), un grupo heterocíclico (por ejemplo, un grupo heterocíclico mencionado como

el sustituyente del "grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido" representado por R^1). Cada uno del grupo alquilo inferior, el grupo cicloalquilo, el grupo arilo, el grupo aralquilo y el grupo heterocíclico puede ser sustituido.

Los ejemplos del sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo hidroxilo, un grupo amino que puede ser sustituido [el grupo amino puede tener 1 a 5 sustituyentes, por ejemplo, por un grupo alquilo inferior (un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo acilo (alcanoilo C_{1-6} como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, etc., benzoilo, etc.)], un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo etc.), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior (que puede tener 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.)), un grupo alcoxi inferior (que puede tener 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo etc.)), etc.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior incluyen un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc., y se prefieren en particular metilo, etilo, etc.

Los ejemplos del grupo alcoxi inferior incluyen, por ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-6} como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, etc., y se prefieren en particular metoxi, etoxi, etc. El grupo alcoxi inferior descrito anteriormente puede tener 1 ó 2

a 3 (preferentemente 1 ó 2) sustituyentes. Cuando el grupo alcoxi tiene 2 ó 3 sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0020]

Los ejemplos del grupo arilo en el “grupo ariloxi que puede ser sustituido” representado por R^4 preferentemente incluyen, por ejemplo, un grupo arilo C_{6-14} como fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo, etc.

Los ejemplos del sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-6} como metoxi, etoxi, propoxi, etc.), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, etc.), un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amidino, etc. El grupo ariloxi puede tener 1 ó 2 seleccionados de estos sustituyentes en cualquier posición posible.

Los ejemplos del sustituyente en el “grupo amino que puede ser sustituido” representado por R^4 preferentemente incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo acilo (alcanoilo C_{1-6} (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, etc.), benzoilo, etc.), un alcoxi C_{1-6} -carbonilo que puede ser halogenado (por ejemplo, trifluorometoxicarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo, triclorometoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, etc.), etc. Además, el

“grupo amino” en el “grupo amino opcionalmente sustituido” como el sustituyente puede ser sustituido con un grupo imidoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquil C_{1-6} -imidoilo, formimidoilo, amidino, etc.), etc. y dos sustituyentes del “grupo amino” pueden formar un grupo amino cíclico con un átomo de nitrógeno.

Los ejemplos de dicho grupo amino cíclico incluyen, por ejemplo, un grupo amino cíclico de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 a 6 miembros) como 1-azetidino, 1-pirrolidino, piperidino, morfolino, 1-piperazino y 1-piperazino que en la posición 4 puede tener un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo C_{7-10} como bencilo, fenetilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo C_{6-10} como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.), etc. R^1 es preferentemente un alquilo C_{1-3} .

Los ejemplos del grupo de hidrocarburos representado por R^5 incluyen el mismo sustituyente que aquéllos descritos anteriormente en el “grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido” representado por R^1 . Los ejemplos preferidos del grupo de hidrocarburos incluyen un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, etc.

Los ejemplos del contraanión representado por Y^- incluyen, por ejemplo, Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $CH_3SO_3^-$, etc.

Los ejemplos del grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes en el grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E incluyen, por ejemplo, un alquilenos C_{1-6} como metileno, etileno, etc., un alquinileno C_{2-6} como etenileno, etc. , y entre ellos, es más preferible un alquilenos C_{2-5} y el más preferible es trimetileno.

[0021]

El sustituyente del grupo de hidrocarburos divalentes puede ser un sustituyente distinto de un grupo oxo, y los ejemplos del sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo que puede ser sustituido, un grupo arilo que puede ser sustituido, un grupo cicloalquilo que puede ser sustituido, un grupo cicloalqueno que puede ser sustituido, un grupo carboxilo que puede ser esterificado, un grupo carbamoilo que puede ser sustituido, un grupo tiocarbamoilo que puede ser sustituido, un grupo amino que puede ser sustituido, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido, un grupo tiol (o sea, un grupo mercapto) que puede ser sustituido, un grupo acilo derivado de ácido carboxílico, un grupo acilo derivado de ácido sulfónico, un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.), nitro, ciano, etc. El grupo de hidrocarburos divalentes puede tener 1 a 3 sustituyentes. Cada grupo alquilo que puede ser sustituido, grupo arilo que puede ser sustituido, grupo cicloalquilo que puede ser sustituido, grupo cicloalqueno que puede ser sustituido, grupo carboxilo que puede ser esterificado, grupo

carbamoilo que puede ser sustituido, grupo tiocarbamoilo que puede ser sustituido, grupo amino que puede ser sustituido, grupo hidroxilo que puede ser sustituido, grupo tiol (o sea, grupo mercapto) que puede ser sustituido, grupo acilo derivado del ácido carboxílico, grupo acilo derivado de ácido sulfónico incluyen aquéllos mencionados como el sustituyente en el “grupo heterocíclico que puede ser sustituido” de R^3 .

Los ejemplos del grupo de hidrocarburos alifáticos C_{1-3} en el “grupo de hidrocarburos alifáticos C_{1-3} que puede ser sustituido” representado por Q y R incluyen un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que tienen 1 a 3 átomos de carbono en el grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E.

Los ejemplos del sustituyente en el “grupo de hidrocarburos alifáticos C_{1-3} divalentes que puede ser sustituido” representado por Q y R incluyen aquéllos mencionados como el sustituyente en el grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E.

J es metina o un átomo de nitrógeno, y se prefiere metina.

G^1 es un enlace, CO o SO_2 y se prefiere CO o SO_2 .

G^2 es CO, SO₂, NHCO, CONH u OCO, y entre ellos, se prefieren CO, NHCO y OCO.

Los ejemplos de la sal en el grupo carboxilo o grupo de ácido sulfónico representado por R⁶ incluyen una sal con un metal alcalino como sodio, potasio, litio, etc., una sal con un metal alcalinotérreo como calcio, magnesio, estroncio, etc., una sal con amonio, etc.

Los ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico representado por R⁶ incluyen, por ejemplo, un haluro ácido, una azida ácida, un anhídrido de ácido, un anhídrido de ácido mixto, una amida activa, un éster activo, un tioéster activo, un isocianato, etc.

Los ejemplos del haluro ácido incluyen, por ejemplo, un cloruro de ácido, un bromuro de ácido, etc.; los ejemplos de los anhídridos de ácido mixtos incluyen un anhídrido de ácido monoalquil C₁₋₆-carbónico mixto (por ejemplo, un anhídrido de ácido mixto de un ácido libre y ácido monometilcarbónico, ácido monoetilcarbónico, ácido mono-isopropilcarbónico, ácido mono-isobutilcarbónico, ácido mono-tert-butilcarbónico, ácido mono-bencilcarbónico, ácido mono-(p-nitrobencil)carbónico, ácido mono-alilcarbónico, etc.), un anhídrido de ácido mixto de ácido carboxílico alifático C₁₋₆ (por ejemplo, un anhídrido de ácido mixto de ácido libre y ácido acético, ácido tricloroacético, ácido cianoacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido piválico, ácido trifluoroacético, ácido

tricloroacético, ácido acetacético, etc.), un anhídrido de ácido mixto de ácido carboxílico aromático C₇₋₁₂ (por ejemplo, un anhídrido de ácido mixto de ácido libre y ácido benzoico, ácido p-toluico, ácido p-clorobenzoico, etc.), un anhídrido de ácido mixto de ácido sulfónico orgánico (por ejemplo, anhídrido de ácido mixto de ácido libre y ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.) etc.; los ejemplos de la amida activa incluyen una amida con un compuesto heterocíclico con contenido de nitrógeno (una amida ácida de un ácido libre y, por ejemplo, pirazol, imidazol, benzotriazol, etc., este compuesto heterocíclico con contenido de nitrógeno puede ser sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, etc.), un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.), un grupo oxo, un grupo tioxo, un grupo alquiltio C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio, etiltio, etc.), etc.), etc.

[0022]

Como éster activo, se pueden usar todos los ésteres activos en el campo de la síntesis de α -lactama y péptidos. Los ejemplos del éster activo incluyen, por ejemplo, un éster de ácido fosfórico orgánico (por ejemplo, éster de ácido dietoxifosfórico, éster de ácido difenoxifosfórico, etc.), éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, éster de cianometilo, éster de pentaclorofenilo, éster de N-hidroxisuccinimida, éster de N-hidroxiftalimida, éster de 1-hidroxibenzotriazol, éster de 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol, éster de 1-hidroxi-1H-2-piridona, etc.

Los ejemplos del tioéster activo incluyen un éster de ácido con un compuesto de tiol heterocíclico aromático (por ejemplo, éster de 2-piridiltiol, éster de 2-benzotiazoliltiol, etc., cuyos heterociclos pueden ser sustituidos con un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, etc.), un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.), un grupo alquil C_{1-6} -tio (por ejemplo, metiltio, etiltio, etc.), etc.).

Los ejemplos del derivado reactivo en el grupo del ácido sulfónico incluyen, por ejemplo, haluro de sulfonilo (por ejemplo, cloruro de sulfonilo, bromuro de sulfonilo, etc.), sulfonilazida, un anhídrido de ácido de los mismos.

Los ejemplos del grupo de salida representado por X incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), un grupo alquilo o arilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo, etansulfonilo, bencensulfonilo, p-toluensulfonilo, etc.), etc.

Los ejemplos de la sal de un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención incluyen una sal de adición ácida como una sal de un ácido inorgánico (por ejemplo, sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido fosfórico, etc.), una sal de un ácido orgánico (por ejemplo, sal de ácido acético, sal de ácido

trifluoroacético, sal de ácido succínico, sal de ácido maleico, sal de ácido fumárico, sal de ácido propiónico, sal de ácido cítrico, sal de ácido tartárico, sal de ácido láctico, sal de ácido oxálico, sal de ácido metansulfónico, sal de ácido p-toluensulfónico, etc.) etc., una sal con una base (por ejemplo, una sal de metal alcalino como una sal de potasio, sal de sodio, sal de litio, etc., una sal de metal alcalinotérreo como sal de calcio, sal de magnesio, etc., sal de amonio, una sal con una base orgánica como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de tert-butil-dimetilamina, sal del dibencil-metilamina, sal de bencil-dimetilamina, sal de N,N-dimetilanilina, sal de piridina, sal de quinolina, etc.).

[0023]

También, el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo puede ser hidratado. Más adelante, el compuesto de la fórmula (I), su sal y su hidrato se designan como Compuesto (I).

El profármaco del compuesto (I) de la presente invención significa un compuesto que se convierte en el Compuesto (I) y que tiene una actividad inhibidora del CCR5 por una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc. *in vivo*.

Los ejemplos del profármaco del Compuesto (I) incluyen un compuesto donde un grupo amino del Compuesto (I) es sustituido con acilo, alquilo, ácido fosfórico (por ejemplo, un compuesto donde un grupo amino

del Compuesto (I) es sustituido con eicosanoilo, alanilo, pentilaminocarbonilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidilmetilo, pivaloiloximetilo, tert-butilo, etc.); un compuesto donde un grupo hidroxilo del Compuesto (I) es sustituido con un acilo, un alquilo, un grupo de ácido fosfórico, un grupo de ácido bórico (por ejemplo, un compuesto donde un grupo hidroxilo del Compuesto (I) es sustituido con acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo, dimetilaminometilcarbonilo, etc.); un compuesto donde un grupo carboxilo del Compuesto (I) es modificado en un éster, una amida (por ejemplo, un compuesto donde un grupo carboxilo del Compuesto (I) es modificado en éster etílico, éster fenílico, éster carboximetílico, éster dimetilaminometílico, éster pivaloiloximetílico, éster etoxicarboniloxiético, éster ftalidílico, éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico, éster ciclohexiloxicarboniletilico, amida metilica, etc.); etc. Este profármaco se puede producir con un método conocido per se a partir del Compuesto (I).

El profármaco del Compuesto (I) puede ser un compuesto que se convierte en el Compuesto (I) bajo condiciones fisiológicas como las descritas en "Pharmaceutical Research and Development", Vol. 7 (Drug Design), páginas 163-198 publicado en 1990 por Hirokawa Publishing Co. (Tokio, Japón).

El profármaco del Compuesto (I) puede ser de distinta entidad o en la forma de cualquier sal posible farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos de estas sales incluyen una sal con una base inorgánica (por ejemplo, un metal alcalino como sodio, potasio, etc. un metal alcalinotérreo como calcio, magnesio, etc.; un metal de transición como cinc, hierro, cobre, etc.; etc.); una base orgánica (por ejemplo, una amina orgánica como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, etc.; un aminoácido básico como arginina, lisina, ornitina, etc.; etc.); etc., cuando dicho compuesto tiene un grupo ácido como un grupo carboxilo, etc.

[0024]

Los ejemplos de dicha sal también incluyen una sal con un ácido inorgánico o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.; un aminoácido ácido como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.; etc., cuando dicho compuesto tiene un grupo básico como un grupo amino, etc.

El profármaco del Compuesto (I) puede ser hidratado o no hidratado.

El Compuesto (I) puede tener uno o varios carbonos asimétricos en la molécula. El compuesto de la presente invención puede tener configuración R o configuración S como los carbonos asimétricos.

El "inferior" en "un grupo alquilo inferior", "un grupo alcoxi inferior", etc., a lo largo de la presente especificación significa onas de cadena recta, ramificada o cíclica que tienen 1 a 6 carbonos mencionados de otro modo.

Entre los compuestos de las fórmulas (II) a (VI), el compuesto que tiene un grupo básico o un grupo ácido puede formar una sal de adición ácida o una sal con una base, respectivamente. Los ejemplos de la sal incluyen aquéllas mencionadas como la sal del compuesto de la fórmula (I). A continuación, el compuesto de cada fórmula y una sal del mismo se designarán como Compuesto (símbolo de la fórmula). Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (II) y una sal del mismo se mencionan simplemente como Compuesto (II).

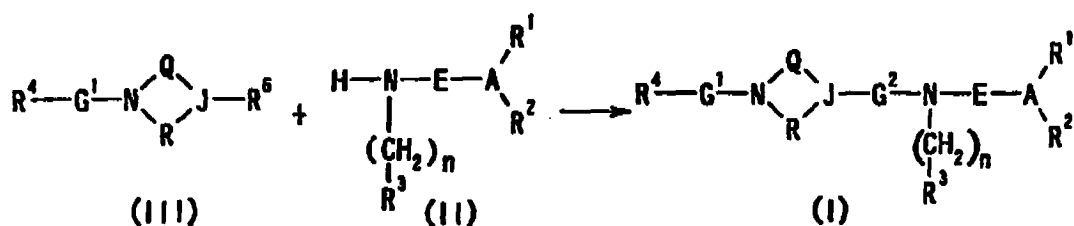
[0025]

El Compuesto (I) puede ser preparado, por ejemplo, por medio de los siguientes métodos:

Producción 1

Tal como se indica en la siguiente fórmula, el Compuesto (II) se puede hacer reaccionar con el Compuesto (III) para obtener el Compuesto (I).

[fórmula 16]



(donde cada símbolo tiene el mismo significado que el definido anteriormente).

La reacción se lleva a cabo usualmente en un solvente inerte a la reacción. Los ejemplos del solvente incluyen un éter (por ejemplo, éter etílico, éter diisopropílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), un solvente aromático (por ejemplo, tolueno, clorobenceno, xileno, etc.), acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, metiletilcetona, dimetilsulfóxido (DMSO), agua, etc., o un solvente mixto de los mismos.

Entre ellos, se prefieren acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, etc. La reacción se lleva a cabo usualmente utilizando 1 a 5 equivalentes, preferentemente 1 a 3 equivalentes del Compuesto (III) respecto de 1

equivalente del Compuesto (II). La temperatura de reacción oscila entre -20°C y 50°C , preferentemente entre 0°C y la temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es usualmente de 5 minutos a 100 horas. La reacción puede realizarse lentamente utilizando una base. Como base se puede usar con eficacia una base inorgánica y una base orgánica.

Los ejemplos de la base inorgánica incluyen un hidróxido, un hidruro, un carbonato, un bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo. Entre ellos, se prefieren carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de hidrógeno sódico, carbonato de hidrógeno potásico.

Los ejemplos de la base orgánica incluyen, preferentemente, una amina terciaria como la trietilamina.

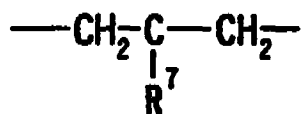
Los ejemplos del derivado reactivo incluyen un anhídrido de ácido, u haluro ácido (por ejemplo, cloruro de ácido, bromuro de ácido), un éster activo, un isocianato, etc. Entre ellos se prefiere un haluro de ácido. La cantidad utilizada de la base es usualmente de 1 a 10 equivalentes, preferentemente de 1 a 3 equivalentes respecto de 1 equivalente del Compuesto (II).

[0026]

La reacción de acilación en la cual se usa un ácido carboxílico, se lleva a cabo en un solvente inerte (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, acetonitrilo) haciendo reaccionar un equivalente del Compuesto (II) con 1 a 1,5 equivalentes de ácido carboxílico en presencia de 1 a 1,5 equivalentes de un agente de condensación deshidratante como diciclohexil-carbodiimida (DCC), etc. La reacción se lleva a cabo usualmente a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas.

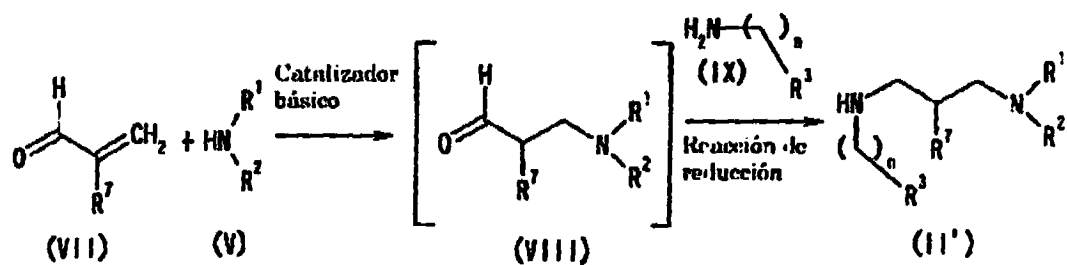
El Compuesto (II) donde el grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E es un grupo de la fórmula:

[fórmula 17]



(donde R^7 es un grupo distinto de un grupo oxo) se puede producir, por ejemplo, por un método descrito en Synthetic Comm., 1991, 20, 3167-3180. Esto significa que el compuesto precedente se puede producir con el siguiente método, aplicando una reacción de adición de aminas o amidas al enlace insaturado.

[fórmula 18]



(donde cada símbolo tiene el mismo significado que se definió anteriormente)

El sustituyente distinto de un grupo oxo representado por R⁷ implica aquéllos en el grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que pueden ser sustituidos por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E.

El compuesto se puede producir haciendo reaccionar derivados de acroleína (VII) con el Compuesto (V), seguido de una reacción del compuesto resultante con el Compuesto (IX) bajo una condición de reducción. La reacción del Compuesto (VII) con el Compuesto (V) se lleva a cabo usualmente en un solvente inerte a la reacción en presencia de una base.

Los ejemplos de la base incluyen 1) una base fuerte como hidruro de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio, etc.), una amida de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, amida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, dicitclohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida

de potasio, etc.), un alcóxido inferior de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio, etc.), etc., 2) una base inorgánica como un hidróxido de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario, etc.), un carbonato de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.), un bicarbonato de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de hidrógeno sódico, carbonato de hidrógeno potásico, etc. etc. , 3) una base orgánica, etc., como una amina como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, dimetilaminopiridina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), etc., y como compuesto heterocíclico básico, etc., como piridina, imidazol, 2,6-lutidina, etc.

Los ejemplos del solvente incluyen aquéllos mencionados en la reacción del Compuesto (II) con el Compuesto (III). Estos solventes se pueden usar solos o en combinación. El Compuesto (VIII) se puede obtener en la reacción.

[0027]

Los ejemplos del agente de reducción para la reacción del Compuesto (VIII) con el Compuesto (IX) incluyen borhidruro de sodio, borhidruro de litio, cianoborhidruro de sodio, triacetoxiborhidruro de sodio, etc. La

cantidad utilizada del agente de reducción oscila usualmente entre 1 y 10 equivalentes, preferentemente entre 1 y 4 equivalentes respecto de 1 equivalente del Compuesto (VIII). La temperatura de reacción oscila entre -20° C y 50° C, preferentemente entre 0° C y la temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas.

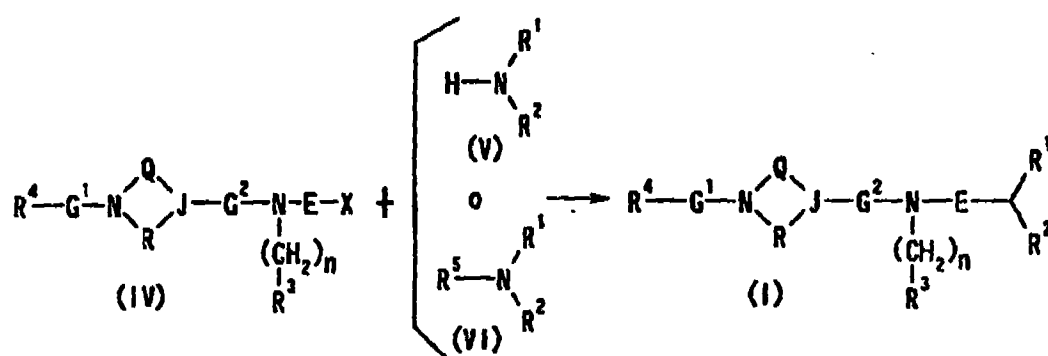
La reducción catalítica se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador metálico como níquel de Raney, óxido de platino, paladio metálico, paladio sobre carbono, etc., en un solvente inerte (por ejemplo, un alcohol como metanol, etanol, isopropanol, t-butanol, etc.), a temperatura ambiente hasta 100° C, bajo una presión de hidrógeno de 1 a 100 atm durante 1 a 48 horas.

El Compuesto (II) usado en este método se puede preparar de una manera similar a la descrita en Chem. Pharm. Bull. 47 (1) 28-36 (1999), Japanese unexamined patent publication No. 56-53654, etc. El Compuesto (III) usado en este método se puede preparar de una manera similar a la descrita en J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1415, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4549, J. Org. Chem., 1956, 21, 1087, etc.

Producción 2

El Compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (IV) con el Compuesto (V) o el Compuesto (VI) tal como se indica más adelante.

[fórmula 19]



(donde cada símbolo tiene el mismo significado al definido anteriormente)

La reacción se puede llevar a cabo de una manera similar a la descrita en Organic Functional Group Preparations vol. 2, (Academic Press, Inc.).

La reacción se lleva a cabo usualmente en un solvente inerte a la reacción. Los ejemplos del solvente incluyen un alcohol, un éter, un hidrocarburo halogenado, un solvente aromático, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, metiletilcetona, dimetilsulfóxido (DMSO), etc. Estos solventes se pueden usar solos o en combinación. Entre ellos, se prefieren acetonitrilo, dimetilformamida, acetona, etanol, etc. La temperatura de reacción va usualmente de la temperatura ambiente a 100° C, preferentemente de la temperatura ambiente a 50° C, y el tiempo de reacción es usualmente de 0,5 a 1 día. En este reacción se agrega usualmente una

base en una cantidad de 1 a 3 equivalentes respecto del Compuesto (IV), pero no es esencial.

Los ejemplos de la base incluyen aquéllos mencionados en la reacción del Compuesto (II) con el Compuesto (III).

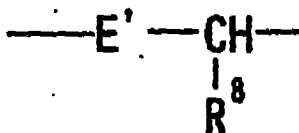
El Compuesto (IV) usado como el compuesto de salida en la reacción se puede preparar a partir del Compuesto (III) de una manera convencional conocida.

[0028]

Producción 3

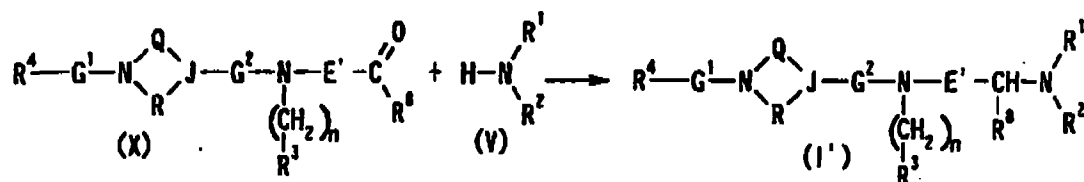
El Compuesto (I) donde E es un grupo de la fórmula:

[fórmula 20]



(donde E' es un grupo que se puede obtener por reducción de un carbono de E, R⁸ es un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos) se puede producir haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (X) con un compuesto representado por la fórmula (V) bajo una condición de reducción tal como se indica a continuación.

[fórmula 21]



(donde cada símbolo tiene el mismo significado que el definido anteriormente)

Un grupo que se puede obtener por reducción de un carbono de E representado por E' es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo y un grupo que se puede obtener por reducción de un carbono de E. El grupo de hidrocarburos representado por R⁸ es el grupo alquilo insustituido, el grupo arilo insustituido, el grupo cicloalquilo insustituido, el grupo cicloalqueno insustituido entre el grupo alquilo que puede ser sustituido, el grupo arilo que puede ser sustituido, el grupo cicloalquilo que puede ser sustituido, el grupo cicloalqueno que puede ser sustituido, cada uno de los cuales se menciona como el sustituyente del grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E.

La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el Compuesto (X) con el Compuesto (V) en un solvente apropiado (por ejemplo, agua, un alcohol, un éter, un hidrocarburo halogenado, acetonitrilo, o un solvente

mixto de dos o más de estos solventes, etc.), de ser necesario por adición de una sustancia ácida como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc., en presencia de un compuesto donde se agrega un grupo carboxilo al grupo alquilo (1 a 5 equivalentes, preferentemente de 1 a 1,5 equivalentes) y un agente de reducción. El agente de reducción y la condición de reacción mencionado en la Producción 1 se puede aplicar para esta reacción.

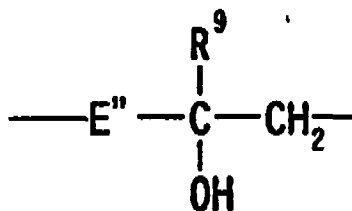
El Compuesto (X) usado como material de partida en la reacción se puede producir a partir del Compuesto (III) por un método convencional conocido.

[0029]

Producción 4

Un compuesto representado por la fórmula (I) donde E es un grupo de la fórmula:

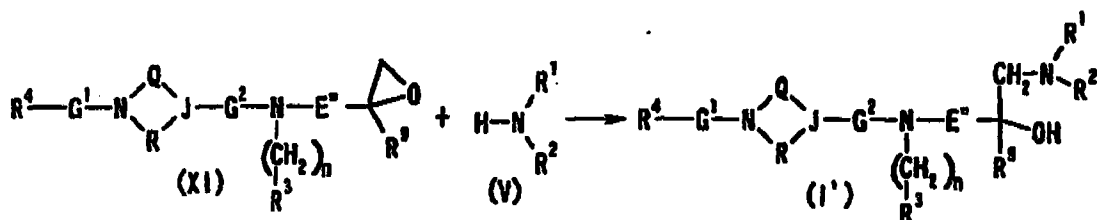
[fórmula 22]



(donde E'' es un grupo que se puede obtener por reducción de dos carbonos de E, y R⁹ es un grupo de hidrocarburos) se puede producir haciendo

reaccionar un compuesto de la fórmula (XI) con un compuesto representado por la fórmula (V).

[fórmula 23]



(donde cada símbolo tiene el mismo significado que el definido anteriormente)

El grupo que se puede obtener por reducción de dos carbonos de E representado por E'' es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo y un grupo que se puede obtener por reducción de dos carbonos de E. Los ejemplos del grupo de hidrocarburos representado por R⁹ incluyen aquéllos mencionados como un grupo de hidrocarburos representado por R⁸.

La reacción se lleva a cabo en ausencia o en presencia de un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen aquéllos mencionados para la reacción del Compuesto (II) y el Compuesto (III). En esta reacción, se usan como catalizadores o para acelerar la reacción el ácido de Lewis como cloruro de cinc anhidro, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de hierro (II) anhidro, cloruro de titanio (IV), cloruro de estaño (IV), cloruro de cobalto, cloruro de

cobre (II), eterato trifluoroborónico, etc., o la base mencionada anteriormente. La temperatura de reacción es usualmente de -40°C a 180°C .

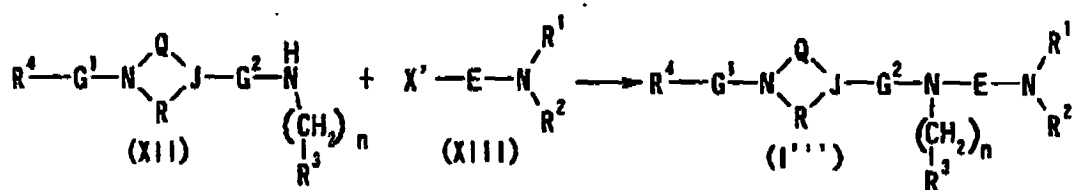
El Compuesto (XI) usado como el compuesto de partida en la reacción se puede producir a partir del Compuesto (III) por un método convencional conocido.

[0030]

Producción 5

El Compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (XII) con el Compuesto (XIII).

[fórmula 24]



(donde X' es un grupo de salida, y los demás símbolos tienen los significados mencionados anteriormente)

Los ejemplos del grupo de salida representado por X' incluyen aquéllos mencionados como el grupo de salida representado por X.

La reacción se lleva a cabo de una manera similar a la de la Producción 2.

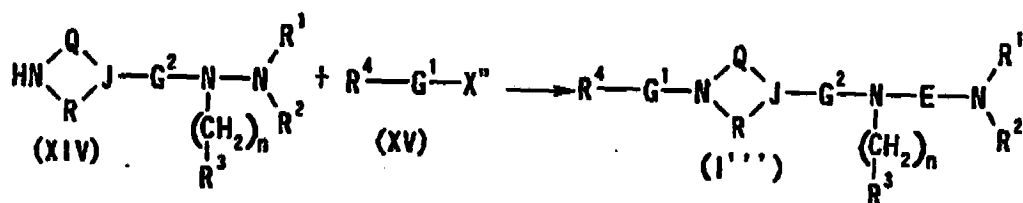
El Compuesto (XIII) usado como el compuesto de salida en la reacción se puede producir a partir del Compuesto (V) por un método convencional conocido.

El Compuesto (XII) usado como el compuesto de salida en la reacción se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (III) con el Compuesto (IV) de una manera similar a la de la Producción 1.

Producción 6

El Compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (XIV) con el Compuesto (XV).

[fórmula 25]



(donde X'' significa un grupo de salida o G^I-X'' significa un grupo carboxílico, un grupo de ácido sulfónico o un derivado reactivo de los mismos, y los demás símbolos tienen los significados indicados anteriormente)

Los ejemplos del derivado reactivo del grupo carboxilo o el grupo de ácido sulfónico representado por la fórmula: G^I-X'' incluyen aquéllos mencionados para R^6 .

La reacción se lleva a cabo de una manera similar a la de la Producción 2. Los ejemplos del grupo de salida incluyen a los mencionados como el grupo de salida representado por X .

El compuesto (I) de la presente invención puede ser utilizado en combinación con otra droga para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por el VIH (en particular, una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención del SIDA). En este caso, estas drogas pueden formularse mezclándolas en forma individual o simultánea con portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes de aceptación farmacéutica, o similares, las cuales pueden ser administradas por vía oral o no oral como una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por el VIH. En el caso de formular estos componentes eficaces en forma individual, mientras que los agentes formulados individualmente pueden administrarse en la forma de su mezcla que se prepara utilizando, por ejemplo, un diluyente al

administrar, los agentes formulados individualmente también pueden administrarse en forma separada o simultánea o a intervalos en el mismo individuo. También están incluidos en la composición farmacéutica de la presente invención un kit para administrar los componentes eficaces formulados individualmente en forma de su mezcla que se prepara utilizando por ejemplo, un diluyente al administrar (por ejemplo, un kit para inyección que comprende dos o más ampollas, cada una de las cuales contiene un componente pulverulento y un diluyente para mezclar y disolver dos o más componentes al administrar, etc.), un kit para administrar los agentes formulados individualmente en forma simultánea o a intervalos en el mismo individuo (por ejemplo, un kit para comprimidos a ser administrados simultáneamente o a intervalos, caracterizado por tener dos o más comprimidos, que contiene un agente cada uno, y porque dichos comprimidos se colocan en una bolsa o en bolsas separadas, y de ser necesario, una columna para describir el momento de administración de cada agente, etc.), etc.

Los ejemplos de otro agente farmacéutico para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por el VIH a ser utilizado en combinación con el compuesto (I) de la presente invención incluyen el inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido como zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, stavudina, abacavir, adefovir, adefovir dipivoxilo, fozivudina tidoxilo, etc.; el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (incluyendo un agente que tiene una actividad antioxidante como immunocal, oltipraz, etc.) como nevirapina, delavirdina, efavirenz,

loviride, immunocal, oltipraz, etc.; inhibidores de la proteasa como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, palinavir, lasinavir, etc.; etc.

[0032]

Como inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido, se prefieren zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, stavudina, etc.; como el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, se prefieren nevirapina, delavirdina, etc.; y como inhibidor de la proteasa, se prefiere saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, etc.

El compuesto (I) de la presente invención puede ser utilizado en combinación con, por ejemplo, antagonista del CXCR4 (siendo CXCR4 un segundo receptor de células T de VIH-1 trópico) como AMD-3100, etc., anticuerpo contra un antígeno de la superficie de VIH-1, vacuna VIH-1, etc., además del inhibidor de la proteasa antes mencionado, el inhibidor de la transcriptasa inversa, etc.

El compuesto (I) de la presente invención tiene una potente actividad antagónica al CCR (en particular, una potente actividad antagónica al CCR5) y por eso puede ser utilizado para el tratamiento o la prevención de varias enfermedades infecciosas por el VIH, por ejemplo el SIDA, en humanos. El compuesto (I) de la presente invención es poco tóxico y se usa en forma segura como antagonista del CCR5 para el tratamiento o la

prevención del SIDA y también para la prevención de la progresión del SIDA.

La dosis diaria del compuesto (I) varía según la condición y el peso del paciente, la vía de administración, etc. La dosis diaria típica por paciente adulto (peso corporal: 50 kg) de administración oral es de aprox. 5 a 1000 mg, preferentemente de aprox. 10 a 600 mg, más preferentemente de aprox. 10 a 300 mg y en particular de aprox. 15 a 150 mg, como ingrediente activo [el compuesto (I)], y el compuesto (I) se administra una vez o 2 a 3 veces por día.

[0033]

Cuando el compuesto (I) se utiliza en combinación con un inhibidor de la transcriptasa inversa y/o un inhibidor de la proteasa, la dosis del inhibidor de la transcriptasa inversa o el inhibidor de la proteasa va, por ejemplo, de aprox. 1/200 a 1/2 ó más de la dosis usual a aprox. 2 a 3 veces o menos de la dosis usual. En caso de que se usen dos o más drogas combinadas, cada dosis de las drogas se ajustará apropiadamente si una droga afecta el metabolismo de la otra, mientras que cada dosis de las drogas cuando se usan combinadas es generalmente la misma que la dosis cuando se usan solas.

La dosis diaria típica del inhibidor de la transcriptasa inversa y el inhibidor de la proteasa es la siguiente:

zidovudina: 100 mg
didanosina : 125 a 200 mg
zalcitabina : 0,75 mg
lamivudina : 150 mg
stavudina : 30 a 40 mg
saquinavir : 600 mg
ritonavi : 600 mg
indinavir : 800 mg
nelfinavir : 750 mg

En el caso del uso combinado del compuesto (I) con un inhibidor de la transcriptasa inversa y/o un inhibidor de la proteasa, las formas de realización preferidas se indican a continuación.

① Una droga que contiene aprox. 10 a 300 mg del compuesto (I) y una droga que contiene aprox. 50 a 200 mg de zidovudina se administraron a un paciente adulto (peso corporal: 50 kg). Cada una de las drogas puede ser administrada al mismo individuo en forma simultánea o a intervalos de 12 horas o menos.

② Una droga que contiene aprox. 10 a 300 mg del compuesto (I) y una droga que contiene aprox. 300 a 1200 mg de saquinavir se administraron a un paciente adulto (peso corporal: 50 kg). Cada una de las

drogas puede ser administrada al mismo individuo en forma simultánea o a intervalos de 12 horas o menos.

[0034]

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

La presente invención se describirá a continuación más detalladamente con los significados de los siguientes Ejemplos, Ejemplos de referencia, Ejemplos de Ensayo y Ejemplos de Formulación, los cuales son meros ejemplos de la presente invención y no son limitativos de la misma.

La siguiente manipulación de genes se lleva a cabo de acuerdo con los métodos descritos en el libro de texto (Maniatis y colaboradores, Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989) o el protocolo adjunto a los reactivos.

En los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos, se utilizó gel de sílice 60 (Merck, 70 a 230 ó 230 a 400 mesh) o alúmina (ICN, básico, actividad III) como relleno para una cromatografía en columna. El punto de fusión se midió utilizando Yanaco MP-J3.

Los espectros $^1\text{H-NMR}$ se midieron utilizando tetrametilsilano (CDCl_3 , DMSO-d_6) o ácido 3-(trimetilsilil)propiónico, sal de sodio-2,2,3,3- d_4 (D_2O) como un estándar interno con un espectrómetro Gemini 200

(Varian, 200 MHz). El espectro de masa (APCI-MS) se midió utilizando PlatformII (Micromass).

En los Ejemplos 32 a 48, la HPLC preparativa se realizó bajo la siguiente condición.

Instrumento: sistema de cromatografía combinada (Gilson)

Columna: YMC CombiPrep ODS-A, 50 x 20 mm, S-5 μ m

Eluyente: A) solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, B) solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo 0,00 min (A/B = 90/10), 1,20 min (A/B = 90/10), 4,40 min (A/B 0/100), 5,60 min (A/B = 0/100)

Cantidad inyectada: 500 μ l

Índice de flujo: 25 ml/min

Detección: UV 220 nm

En los Ejemplos 32 a 48, el análisis de HPLC se llevó a cabo bajo la siguiente condición.

Instrumento: sistema LC-10Avp (Shimadzu)

Columna: CAPCELL PAK C18 UG120, 50 x 2,0 mm, S-3 μ m

Eluyente: A) solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, B) solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo 0,00 min (A/B 90/10), 4,00 min (A/B = 5/95), 5,50 min (A/B = 5/95), 5,51 min (A/B 90/10), 8,00 min (A/B = 90/10)

Índice de flujo: 0,5 ml/min

Detección: UV 220 nm

En los Ejemplos 52 a 64, la HPLC preparativa se llevó a cabo bajo la siguiente condición.

Instrumento: sistema de cromatografía combinada (Gilson)

Columna: YMC CombiPrep ODS-A, 50 x 20 mm, S-5 μ m

Eluyente: A) solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, B) solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo 0,00 min (A/B = 90/10), 1,00 min (A/B = 90/10), 4,00 min (A/B 10/90), 7,00 min (A/B = 10/90)

Cantidad inyectada: 1000 μ l x 2

Índice de flujo: 25 ml/min

Detección: UV 220 nm

En los Ejemplos 52 a 64, el análisis de HPLC se llevó a cabo bajo la siguiente condición.

Instrumento: sistema LCSS-905 (JASCO)

Columna: YMC-Pack ODS-A, 250 x 4,6 mm, S-5 μ m

Eluyente: A) solución de ácido acético al 0,2 % en agua, B) solución de ácido acético al 0,2 % en acetonitrilo 0,00 min (A/B = 30/70), 20,00 min (A/B = 30/70)

Índice de flujo: 0,5 ml/min

Detección: UV 220 nm

[0035]

[Ejemplo]

Ejemplo de referencia 1

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]anilina

A una solución de 4-bencilpiperidina (52,58 g, 300 mmol), DBU (0,449 ml, 3,0 mmol) en THF (600 ml) se agregó por goteo una solución de acroleína (90 %, 18,69 g, 300 mmol) en THF (60 ml) durante un período de 10 minutos a -20° C bajo agitación. Mientras la temperatura de la solución se elevó de -20° C a -10° C, la solución se agitó 1 hora. A la solución se agregaron a -10° C anilina (27,94 g, 300 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (127,16 g, 600 mmol), sucesivamente, y la mezcla se agitó durante 19 horas mientras que la temperatura de la mezcla se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (900 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con éter dietílico (400 ml, 200 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en 2-propanol (400 ml), y a la solución se agregó cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (200 ml) con agitación. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los

precipitados se lavaron con 2-propanol (100 ml x 3), y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (75,66 g, 198 mmol, rendimiento 66 %) como cristales blancos.

Punto de fusión: 217° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,4-1,9 (5H, m), 2,0-2,25 (2H, m), 2,45-2,6 (2H, m), 2,83 (2H, br t, J=11,4 Hz), 3,12 (2H, br t, J=7,2 Hz), 3,29 (2H, br t, J=6,9 Hz), 3,41 (2H, br d, J=12,6 Hz), 7,05-7,5 (10H, m).

Anál. calculado para C₂₁H₂₈N₂ · 2HCl · 0,5 H₂O: C, 64,61; H, 8,00; N, 7,18

Hallado: C, 64,71; H, 7,92; N, 7,32

Base libre (N-[3-(4-bencil-piperidino)propil]anilina)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,85 (9H, m), 2,34 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,46 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,83 (2H, br d, J=11,8 Hz), 3,06 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,45-6,65 (3H, m), 7,0-7,25 (7H, m)

Ejemplo de referencia 2

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencil-piperidino)propil]-3,4-dicloroanilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3,4-dicloroanilina.

Rendimiento: 53 %.

Punto de fusión: 203° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,49-1,76 (5H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,50-2,55 (2H, m), 2,79-3,17 (6H, m), 3,38-3,44 (2H, m), 6,68 (1H, dd, J=2,8, 8,8 Hz), 6,75 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,17-7,30 (6H, m)

Anál. calculado para $C_{21}H_{26}Cl_2N_2 \cdot 2 HCl \cdot 0,5 H_2O$: C, 54,92; H, 6,36; N, 6,10

Hallado: C, 55,11; H, 6,64; N, 6,37

[0036]

Ejemplo de referencia 3-1

Clorhidrato de 4-(4-fluorobencil)piperidina

Bromuro de 4-fluorobencilo (100 g) y trietilfosfita (120 ml) se mezclaron y la mezcla se agitó a 150° C durante 22 horas. La mezcla de reacción obtenida se destiló a presión reducida (punto de ebullición 115-120° C / 1,5 mm H g) para obtener 4-fluorobencilfosfonato de dietilo (125 g). A una solución de 4-fluorobencilfosfonato (60,8 g), 15-corona-5 (4 ml) en THF (400 ml) se agregó hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (9,75 g) bajo enfriamiento con hielo y con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla se agregó por goteo una solución de 1-tert-butoxicarbonil-4-piperidona (42,0 g) en THF (150 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Luego de agregar agua bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El

concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 650 g, hexano/acetato de etilo=30/1 a 10/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener 1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorobenciliden)piperidina (47,0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,32-2,44 (4H, m), 3,37-3,53 (4H, m), 6,31 (1H, s), 7,00-7,19 (4H, m)

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorobenciliden)piperidina (47,0 g) se disolvió en metanol (450 ml). A la solución se agregó paladio sobre carbono al 10 % (contenido de agua: 50 %, 4,7 g), y la mezcla se sometió a una reacción de hidrogenación catalítica durante 5 horas. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorobencil)piperidina (39,9 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08-1,64 (14H, m), 2,49-2,69 (4H, m), 4,04-4,10 (2H, m), 6,92-7,12 (4H, m)

A 1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorobencil)piperidina (39,9 g) se agregó cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (100 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó éter dietílico. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (30,1 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,70-1,81 (5H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 2,71-2,89 (2H, m), 3,42-3,59 (2H, m), 6,93-7,07 (4H, m)

[0037]

Ejemplo de referencia 3-2

4-(4-fluorobencil)piperidina

Al compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 3-1 (5,05 g) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (66 ml), y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (4,20 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,0-1,35 (2H, m), 1,35-1,7 (3H, m), 2,45-2,65 (2H, m), 2,49 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,95-3,1 (2H, m), 6,95 (2H, t, J=8,8 Hz), 7,0-7,15 (2H, m)

Ejemplo de referencia 3-3

2-clorhidrato de 3,4-dicloro-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 3-2 y 3,4-dicloroanilina. Rendimiento 48 %.

Punto de fusión: 203-209° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,35-2,05 (7H, m), 2,45-2,6 (2H, m), 2,6-3,3 (6H, m), 3,41 (2H, br d, J=10,6 Hz), 6,57 (1H, dd, J=2,7, 8,8 Hz), 6,75 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,05-7,3 (5H, m)

Anál. calculado para C₂₁H₂₅Cl₂FN₂ · 2 HCl · 0,5 H₂O: C, 52,85; H, 5,91; N, 5,87

Hallado: C, 52,90; H, 6,12; N, 5,94

Ejemplo de referencia 4

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 3-2 y 3-cloroanilina. Rendimiento 59 %.

Punto de fusión: 202-208° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,35-2,05 (7H, m), 2,45-2,6 (2H, m), 2,6-2,95 (2H, m), 2,95-3,3 (2H, m), 3,09 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,41 (2H, br d, J=12,0 Hz), 6,5-6,7 (3H, m), 7,0-7,3 (5H, m)

Anál. calculado para C₂₁H₂₆ClFN₂ · 2 HCl · 0,9 H₂O: C, 56,05; H, 6,67; N, 6,22

Hallado: C, 56,09; H, 6,62; N, 6,27

[0038]

Ejemplo de referencia 5-1

Clorhidrato de 4-(3-fluorobencil)piperidina clorhidrato

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando bromuro de 3-fluorobencilo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,67-1,87 (5H, m), 2,61 (2H, s), 2,80-2,89 (2H, m), 3,45-3,57 (2H, m), 6,82-6,96 (2H, m), 7,23-7,29 (2H, m)

Ejemplo de referencia 5-2

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(3-fluorobencil)piperidino]propil}anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-2, la 4-(3 fluorobencil) piperidina se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 5-1.

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(3-fluorobencil)piperidina y 3-cloroanilina. Rendimiento 58 %.

Punto de fusión: 192-194° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,39-2,08 (7H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 2,65-2,96 (2H, m), 2,99-3,30 (4H, m), 3,41 (2H, br d, J=12 Hz), 6,70-6,81 (3H, m), 7,00-7,41 (5H, m)

Ejemplo de referencia 6-1

Clorhidrato de 4-(2-fluorobencil)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando bromuro de 2-fluorobencilo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,67-2,08 (5H, m), 2,64-2,66 (2H, m), 2,79-2,90 (2H, m), 3,44-3,58 (2H, m), 6,98-7,26 (4H, m)

Ejemplo de referencia 6-2

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(2-fluorobencil)piperidino]propil}anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-2, la 4-(2-fluorobencil) piperidina se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 6-1.

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(2-fluorobencil)piperidina y 3-cloroanilina. Rendimiento 45 %.

Punto de fusión: 180-182° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,49-2,10 (7H, m), 2,47-2,61 (2H, m), 2,70-2,96 (2H, m), 3,02-3,29 (4H, m), 3,43 (2H, br d, J=12 Hz), 6,70-6,81 (3H, m), 7,11-7,31 (5H, m)

[0039]

Ejemplo de referencia 7-1

Clorhidrato de 4-(2,4-difluorobencil)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando bromuro de 2,4-difluorobencilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,64-1,88 (5H, m), 2,62 (2H, s), 2,72-2,85 (2H, m), 3,45-3,52 (2H, m), 6,73-6,86 (2H, m), 7,02-7,14 (1H, m)

Ejemplo de referencia 7-2

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(2,4-difluorobencil)piperidino]propil}anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-2, la 4-(2,4-difluorobencil)piperidina se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 7-1.

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(2,4-difluorobencil)piperidina y 3-cloroanilina. Rendimiento 54 %.

Punto de fusión: 203-205° C (desc.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,47-2,11 (7H, m), 2,51-2,62 (2H, m), 2,72-2,92 (2H, m), 3,00-3,20 (4H, m), 3,41 (2H, br d, $J=12$ Hz) 6,71-6,91 (3H, m), 6,99-7,42 (4H, m)

Ejemplo de referencia 8

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-metilanilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando p-toluidina. Rendimiento 57 %.

Punto de fusión: 182-192° C (desc.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,4-1,9 (5H, m), 2,0-2,25 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,45-2,6 (2H, m), 2,7-2,95 (2H, m), 2,95-3,55 (6H, m), 7,1-7,45 (9H, m)

Anál. calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 65,34; H, 8,22; Cl, 17,53; N, 6,93

Hallado: C, 65,24; H, 8,38; Cl, 17,37; N, 6,98

Ejemplo de referencia 9

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencil-piperidino)propil]-3-cloro-4-metilanilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-cloro-4-metilanilina. Rendimiento 70 %.

Punto de fusión: 195-200° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,4-2,15 (7H, m), 2,21 (3H, s), 2,45-2,6 (2H, m), 2,6-2,95 (2H, m), 2,95-3,3 (2H, m), 3,15 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,41 (2H, br d, J=11,0 Hz), 6,77 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (1H, s), 7,1-7,4 (6H, m)

[0040]

Ejemplo de referencia 10

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-3 (trifluorometil)anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-(trifluorometil)anilina. Rendimiento 56 %.

Punto de fusión: 167-173° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,4-2,1 (7H, m), 2,45-2,6 (2H, m), 2,6-2,95 (2H, m), 2,95-3,3 (2H, m), 3,13 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,41 (2H, br d, J=11,6 Hz), 6,75-6,95 (3H, m), 7,1-7,4 (6H, m)

Ejemplo de referencia 11-1

3-cloro-N-(3-cloropropil)-4-metilanilina

Una mezcla de 3-cloro-4-metilanilina (7,79 g, 55 mmol), 1-cloro-3-yodopropano (5,91 ml, 55 mmol), carbonato de cesio (35,84 g, 110 mmol) y DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A la mezcla

se agregó agua (75 ml), y la mezcla se extrajo con hexano (60 ml, 30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 200 g, hexano/acetato de etilo=1/0 a 19/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (7,30 g, 33 mmol, rendimiento 61 %) como una sustancia oleosa de color marrón pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,05 (2H, quint, J=6,4 Hz), 2,24 (3H, s), 3,30 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,5-3,8 (1H, m), 3,64 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,44 (1H, dd, J=2,4, 8,3 Hz), 6,63 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,00 (1H, d, J=8,3 Hz)

Ejemplo de referencia 11-2

1-acetil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-(3-cloropropil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 11-1 (6,54 g, 30 mmol) se disolvió en diclorometano (200 ml), y bajo enfriamiento con hielo se agregaron sucesivamente a la solución trietilamina (10,0 ml, 72 mmol) y cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo (11,38 g, 60 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (150 ml), y la capa orgánica se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 50 ml x 2). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (30 ml x 3), ácido clorhídrico 1 N (30 ml x 3), una solución saturada

de cloruro de sodio (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 150 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 95/5), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (10,41 g, 28 mmol, rendimiento 94 %) como una sustancia oleosa de color marrón pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,5-2,1 (6H, m), 2,05 (3H, s), 2,25-2,5 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,75-2,95 (1H, m), 3,53 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,65-3,85 (1H, m), 3,77 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 4,51 (1H, br d, 12,8 Hz), 6,98 (1H, dd, $J=2,2, 7,7$ Hz), 7,18 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,31 (1H, d, $J=7,7$ Hz)

[0041]

Ejemplo de referencia 12-1

3-cloro-N-(3-cloropropil)anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 11-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-cloroanilina. Rendimiento: 72 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,00-2,13 (2H, m), 3,23-3,37 (2H, m), 3,65 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,80 (1H, br), 6,48 (1H, dd, $J=2,4, 8,4$ Hz), 6,59 (1H, t, $J=2,4$ Hz), 6,64-6,69 (1H, m), 7,08 (1H, t, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo de referencia 12-2

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-cloropropil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 11-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-1. Rendimiento 74 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-1,9 (4H, m), 1,94-2,14 (5H, m), 2,15-2,50 (2H, m), 2,75-3,0 (1H, m), 3,54 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,7-4,0 (3H, m), 4,40-4,65 (1H, m), 7,05-7,10 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,39-7,42 (2H, m)

Ejemplo de referencia 13-1**1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxilato de etilo**

Isonipecotato de etilo (31,44 g, 200 mmol) y trietilamina (50,2 ml, 360 mmol) se disolvieron en THF (500 ml), y bajo enfriamiento con hielo, se agregó por goteo a la solución cloruro de metansulfonilo (23,2 ml, 300 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Bajo enfriamiento con hielo, se agregó agua (200 ml), y la capa orgánica se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 100 ml x 2). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (50 ml x 2), ácido clorhídrico 1 N (50 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter diisopropílico (100 ml), y los

precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter diisopropílico (50 ml x 3), y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (43,20 g, 184 mmol, rendimiento 92 %) como cristales blancos.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,75-2,1 (4H, m), 2,35-2,55 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,8-2,95 (2H, m), 3,6-3,75 (2H, m), 4,16 (2H, q, $J=7,2$ Hz)

[0042]

Ejemplo de referencia 13-2

Ácido 1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxílico

El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 13-1 (2,35 g, 10 mmol) se suspendió en metanol (20 ml), y a la suspensión se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 N (2,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 1 N (22 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó tolueno, y la mezcla se concentró a presión reducida. Este procedimiento se repitió dos veces. A los concentrados se agregaron THF y sulfato de magnesio anhidro, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las sustancias insolubles se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter dietílico, y los precipitados resultantes se recogieron por

filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,95 g, 9,4 mmol, rendimiento 94 %) como cristales blancos.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,6-1,85 (2H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,45-2,65 (1H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 2,98 (3H, s), 3,55-3,75 (2H, m)

Ejemplo de referencia 14-1

1-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-piperidincarboxilato de etilo

Isonipecotato de etilo (31,44 g, 200 mmol) y trietilamina (50,2 ml, 360 mmol) se disolvieron en diclorometano (200 ml), y bajo enfriamiento con hielo, se agregó por goteo a la solución cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (27,6 ml, 300 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas mientras que la temperatura se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó agua (100 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la capa orgánica se eliminó con un embudo de separación. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 2), y los extractos se mezclaron con la capa orgánica. La capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 1 N (100 ml x 3), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (51,30 g.; se probó que el cloruro de N,N-dimetil-carbamoilo está contenido en un 10 % en peso aprox. por $^1\text{H-NMR}$.) como una sustancia oleosa de color marrón pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,55-2,0 (4H, m), 2,35-2,55 (1H, m), 2,7-2,9 (2H, m), 2,82 (6H, s), 3,55-3,7 (2H, m), 4,14 (2H, q, J=7,1 Hz)

Ejemplo de referencia 14-2

Ácido 1-(N,N-dimetil-carbamoil)-4-piperidincarboxílico

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 14-1 (6,85 g) en metanol (30 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 N (7,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico concentrado (5,5 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó tolueno, y la mezcla se concentró a presión reducida. Este procedimiento se repitió dos veces. A los concentrados se agregaron THF y sulfato de magnesio anhidro, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las sustancias insolubles se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con acetato de etilo, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (3,22 g, 16 mmol) como cristales blancos.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,5-1,75 (2H, m), 1,85-2,0 (2H, m), 2,5-2,7 (1H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 2,83 (6H, s), 3,55-3,75 (2H, m)

[0043]

Ejemplo de referencia 15**N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]bencilamina**

A una solución de 4-bencilpiperidina (10,0 g, 57 mmol) y DBU (85 μ l, 0,57 mmol) en THF (10 ml) se agregó por goteo una solución de acroleína (90 %, 3,2 g, 57 mmol) en THF (2 ml) a -20° C con agitación durante un período de 10 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora mientras que la temperatura de la mezcla se elevó de -20° a -10° C. A la mezcla se agregaron bencilamina (6,1 g, 57 mmol), triacetoxiborhidruro de sodio (24,2 g, 114 mmol), sucesivamente, a -10° C, y la mezcla se agitó 19 horas mientras que la temperatura se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (100 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con éter dietílico (100 ml, 80 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en 2-propanol (50 ml). A la solución se agregó cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (50 ml) con agitación, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con 2-propanol (20 ml x 3), y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título como cristales blancos (6,5 g). A la solución cristalina blanca (2,0 g) obtenida se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml), y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 8

ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,6 g) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (2H, dt, $J=11,8$ Hz, 2,4 Hz), 1,49 (1H, m), 1,59-1,89 (6H, m), 2,35 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,52 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 2,66 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 2,90 (2H, d, $J=11,8$ Hz), 3,78 (2H, s), 7,12-7,33 (10H, m)

MS (APCI^+) 323 ($M + 1$)

Ejemplo de referencia 16

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-fluorobencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-fluorobencilamina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (2H, dt, $J=12,0$ Hz, 2,6 Hz), 1,51 (1H, m), 1,59-1,92 (6H, m), 2,39 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,49 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 2,66 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,91 (2H, d, $J=11,8$ Hz), 3,74 (2H, s), 6,94-7,32 (9H, m)

MS (APCI^+) 341 ($M + 1$)

[0044]

Ejemplo de referencia 17

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-3-clorobencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-clorobencilamina.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,29 (2H, dt, J=12,0 Hz, 3,6 Hz), 1,41-1,91 (7H, m), 2,38 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,67 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,92 (2H, d, J=11,6 Hz), 3,76 (2H, s), 7,11-7,33 (9H, m)

MS (APCI⁺) 357 (M + 1)

Ejemplo de referencia 18

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-3,4-diclorobencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3,4-diclorobencilamina.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,29 (2H, dt, J=12,0 Hz, 2,6 Hz), 1,52 (1H, m), 1,60-1,92 (6H, m), 2,39 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,51 (2H, d, J=6,8 Hz), 2,65 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,92 (2H, d, J=11,8 Hz), 3,73 (2H, s), 7,10-7,43 (8H, m)

MS (APCI⁺) 391 (M + 1)

Ejemplo de referencia 19

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil] (3-piridilmetil)amina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-(aminometil)piridina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (2H, dt, $J=11,8$ Hz, 2,4 Hz), 1,49 (1H, m), 1,51-1,95 (6H, m), 2,39 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,54 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 2,69 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,92 (2H, d, $J=12,2$ Hz), 3,79 (2H, s), 7,15-7,19 (7H, m), 8,25 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,54 (1H, d, $J=1,8$ Hz)
MS (APCI^+) 324 ($M + 1$)

Ejemplo de referencia 20

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil] (ciclohexilmetil)amina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando (ciclohexilmetil)amina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,90 (2H, t, $J=10,4$ Hz), 1,17-1,30 (7H, m), 1,53-1,94 (11H, m), 2,35 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,50-2,53 (4H, m), 2,66 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 2,90 (2H, d, $J=11,8$ Hz), 7,09-7,21 (5H, m)
MS (APCI^+) 329 ($M + 1$)

[0045]

Ejemplo de referencia 21

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-metoxibencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-metoxibencilamina.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,33 (2H, dt, J=12,2 Hz, 2,6 Hz), 1,52 (1H, m), 1,56-1,91 (6H, m), 2,39 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,48 (2H, d, J=6,8 Hz), 2,69 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,91 (2H, d, J=11,8 Hz), 3,80 (2H, s), 3,94 (3H, s), 7,12-7,47 (9H, m)

MS (APCI⁺) 353 (M + 1)

Ejemplo de referencia 22

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-metilbencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-metilbencilamina.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,33 (2H, dt, J=12,2 Hz, 2,6 Hz), 1,52 (1H, m), 1,56-1,84 (6H, m), 2,25 (3H, s), 2,39 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,52 (2H, d, J=6,8 Hz), 2,70 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,90 (2H, d, J=11,8 Hz), 3,78 (2H, s), 7,15-7,35 (9H, m)

MS (APCI⁺) 337 (M + 1)

Ejemplo de referencia 23

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-clorobencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-clorobencilamina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (2H, dt, $J=12,0$ Hz, 2,8 Hz), 1,51 (1H, m), 1,59-1,90 (6H, m), 2,39 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 2,66 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,93 (2H, d, $J=11,8$ Hz), 3,72 (2H, s), 6,95-7,33 (9H, m)
MS (APCI $^+$) 357 ($M + 1$)

[0046]

Ejemplo de referencia 24

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-2,6-difluorobencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2,6-difluorobencilamina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (2H, dt, $J=12,0$ Hz, 2,6 Hz), 1,52 (1H, m), 1,55-1,90 (6H, m), 2,42 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,52 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 2,69 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,94 (2H, d, $J=11,8$ Hz), 3,76 (2H, s), 6,91-7,38 (8H, m)
MS (APCI $^+$) 359 ($M + 1$)

Ejemplo de referencia 25

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-2 clorobencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-clorobencilamina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (2H, dt, $J=11,8$ Hz, 2,6 Hz), 1,52 (1H, m), 1,57-1,89 (6H, m), 2,37 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,48 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 2,63 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,91 (2H, d, $J=11,8$ Hz), 3,72 (2H, s), 6,95-7,40 (9H, m)
MS (APCI^+) 357 ($M + 1$)

Ejemplo de referencia 26

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1,3-tiazol-2-amina

A una solución de 4-bencilpiperidina (3,51 g, 20,0 mmol) y DBU (0,030 ml, 0,20 mmol) en THF (40 ml) se agregó por goteo una solución de acroleína (90 %, 1,485 ml, 20,0 mmol) en THF (10 ml) a -20°C con agitación durante un período de 10 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora mientras que la temperatura de la mezcla se elevó de -20°C a -10°C . A la mezcla se agregaron sucesivamente 2-amino-1,3-tiazol (2,00 g, 20,0 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (8,48 g, 40,0 mmol) a -10°C , y la mezcla se agitó durante 15 horas mientras que la temperatura de la mezcla se elevó a la temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con hielo, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (120 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con éter dietílico (60 ml x 4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 100 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 85/15), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (680 mg, 2,16 mmol) como cristales blancos. Rendimiento 11 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,22-1,92 (9H, m), 2,47 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,56 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,94 (2H, br d, J=11,6 Hz), 3,38 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,45 (1H, d, J=3,8 Hz), 6,83 (1H, br s), 7,11-7,33 (6H, m)

[0047]

Ejemplo de referencia 27

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-5-metil-3-isoxazolamina

A una solución de 4-bencilpiperidina (3,51 g, 20,0 mmol) y DBU (0,030 ml, 0,20 mmol) en THF (40 ml) se agregó por goteo una solución de acroleína (90 %, 1,485 ml, 20,0 mmol) en THF (10 ml) a -20° C con agitación durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora mientras que la temperatura de la mezcla se elevó de -20° C a -10° C. A la mezcla se agregaron sucesivamente 3-amino-5-metilisoxazol (1,96 g, 20,0 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (8,48 g, 40,0 mmol) a -10° C. La mezcla se agitó durante 15 horas mientras que la temperatura de la mezcla se elevó a -10° C. A la mezcla se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (120 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con éter dietílico (60 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 100 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 75/25), y la fracción deseada se concentró a

presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (2,30 g, 7,34 mmol) como cristales blancos. Rendimiento 37 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,22-1,90 (9H, m), 2,27 (3H, d, J= 0,8 Hz), 2,42 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,54 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,91 (2H, br d, J=11,8 Hz), 3,24 (2H, t, J=6,2 Hz), 5,09 (1H, br s), 5,41 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,12-7,31 (5H, m)

Ejemplo de referencia 28

Clorhidrato de 4-[4-(trifluorometil)bencil]piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,65-1,88 (5H, m), 2,68 (2H, s), 2,78-2,89 (2H, m), 3,45-3,51 (2H, m), 7,25 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,56 (2H, d, J=8 Hz)

[0048]

Ejemplo 1

1-(benciloxycarbonil)-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-4-piperidincarboxamida

A una solución de ácido 1-(benciloxycarbonil)-4-piperidincarboxílico (2,37 g, 9,0 mmol) y DMF (0,007 ml) en diclorometano (15 ml) se agregó

193

cloruro de oxalilo (1,00 ml) a temperatura ambiente con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó tolueno (10 ml). La mezcla se concentró nuevamente a presión reducida, y el concentrado se disolvió en diclorometano (5 ml). La solución se agregó por goteo a la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1,91 g, 5,0 mmol) y trietilamina (3,97 ml) en diclorometano (45 ml) con agitación a -20° C. La mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura de la mezcla se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (45 ml), y el solvente orgánico se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml, 20 ml x 2). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (10 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 100 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (2,54 g, 4,6 mmol, rendimiento 92 %) como una sustancia oleosa incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,9 (13H, m), 2,15-2,35 (1H, m), 2,27 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,4-2,65 (2H, m), 2,50 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,82 (2H, br d, J=11,8 Hz), 3,67 (2H, t, J=7,7 Hz), 4,0-4,2 (2H, m), 5,09 (2H, s), 7,05-7,5 (15H, m)

Ejemplo 2

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-4-piperidincarboxamida

El compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (2,32 g, 4,2 mmol) se disolvió en metanol (30 ml). A la solución se agregó paladio sobre carbono al 10 % (contenido de agua: 50 %, 0,93 g), y la mezcla se sometió a una reacción de hidrogenación catalítica a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,70 g, 4,1 mmol, rendimiento 97 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,95 (13H, m), 2,05-2,45 (5H, m), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,84 (2H, br d, J=11,8 Hz), 3,01 (2H, br d, J=12,8 Hz), 3,67 (2H, t, J=7,7 Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

[0085]

Ejemplo 3**1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-4-piperidincarboxamida**

El compuesto obtenido en el Ejemplo 2 (252 mg, 0,60 mmol), trietilamina (0,201 ml) se disolvieron en THF (5 ml), y bajo enfriamiento con hielo, a la solución se agregó cloruro de acetilo (0,085 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x

3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9 /1 a 14 / 1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo y las sustancias insolubles se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (237 mg, 0,51 mmol, rendimiento 85 %) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,9 (13H, m), 2,03 (3H, s), 2,2-2,45 (2H, m), 2,28 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,50 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 2,83 (2H, brd, $J=11,6$ Hz), 3,68 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 3,74 (1H, br d, $J=12,8$ Hz), 4,50 (1H, br d, $J=12,8$ Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

Ejemplo 4

1-benzoil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 3, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando cloruro de benzoilo. Rendimiento 88 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,1-1,95 (13H, m), 2,2-2,9 (3H, m), 2,29 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 2,50 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,83 (2H, brd, $J=11,8$ Hz), 3,45-3,9 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 4,4-4,85 (1H, m), 7,05-7,5 (15H, m)

Ejemplo 5

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1(metilsulfonil)-N-fenil-4-piperidincarboxamida

El compuesto obtenido en el Ejemplo 2 (252 mg, 0,60 mmol) y trietilamina (0,201 ml) se disolvieron en THF (5 ml), y bajo enfriamiento con hielo, a la solución se agregó cloruro de metansulfonilo (0,093 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El compuesto obtenido en el Ejemplo 2 (252 mg, 0,60 mmol) y trietilamina (0,201 ml) se disolvieron en THF (5 ml). A la solución se agregó cloruro de metansulfonilo (0,093 ml) bajo enfriamiento con hielo y con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter diisopropílico (100 ml), y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter diisopropílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (110 mg, 0,22 mmol, rendimiento 37 %) como cristales blancos. Punto de fusión: 116-118° C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,0 (13H, m), 2,15-2,4 (3H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 2,51 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,72 (3H, s), 2,75-2,95 (2H, m), 3,6-3,8 (4H, m), 7,05-7,5 (10H, m)

[0086]

Ejemplo 6

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1-isobutiril-N-fenil-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 3, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando cloruro de isobutirilo. Rendimiento 62 %. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,95-2,0 (19H, m), 2,15-2,6 (2H, m), 2,32 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,6-2,95 (2H, m), 2,87 (2H, brd, J=11,8 Hz), 3,68 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,87 (1H, brd, J=14,1 Hz), 4,54 (1H, br d, J=14,1 Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

Ejemplo 7

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1-(tert-butoxicarbonil)-N-fenil-4-piperidincarboxamida

A la solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidincarboxílico (1,72 g, 7,5 mmol) y DMF (0,058 ml) en diclorometano (30 ml) se agregó cloruro de oxalilo (0,77 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción obtenida se agregó por goteo a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1,91 g, 5,0 mmol) y trietilamina (4,18 ml) en diclorometano (45

ml) a -30°C con agitación. La mezcla se agitó durante 2 horas mientras la temperatura de la mezcla se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (45 ml), y el solvente orgánico se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml, 20 ml x 2). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (10 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 70 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,47 g, 2,8 mmol, rendimiento 56 %) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,9 (13H, m), 1,42 (9H, s), 2,1-2,55 (3H, m), 2,28 (2H, t, $J=7,5\text{ Hz}$), 2,50 (2H, d, $J=6,6\text{ Hz}$), 2,82 (2H, br d, $J=11,0\text{ Hz}$), 3,68 (2H, t, $J=7,7\text{ Hz}$), 3,9-4,15 (2H, m), 7,05-7,5 (10H, m)

[0087]

Ejemplo 8

1-(benciloxycarbonil)-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-3-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando ácido 1-(benciloxycarbonil)-3-piperidincarboxílico. Rendimiento 71 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,0-1,9 (13H, m), 2,15-2,35 (1H, m), 2,26 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 2,50 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,55-3,05 (2H, m), 2,81 (2H, br d, $J=11,8$ Hz), 3,55-3,8 (2H, m), 3,95-4,2 (2H, m), 5,03 (2H, br s), 7,0-7,5 (15H, m)

Ejemplo 9

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-3-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 8. Rendimiento 95 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,0-2,05 (13H, m), 2,15-2,4 (1H, m), 2,26 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,45-2,7 (1H, m), 2,51 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,7-3,0 (5H, m), 3,66 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

Ejemplo 10

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-3-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 3, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 9. Rendimiento 85 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,0-2,0 (16H, m), 2,1-2,55 (1H, m), 2,29 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,65-3,4 (2H, m), 2,83 (2H, br d, J=2,83 Hz), 3,5-3,85 (3H, m), 4,4-4,65 (1H, m), 7,05-7,5 (10H, m)

Ejemplo 11

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1-(metilsulfonil)-N-fenil-3-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 5, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 9. Rendimiento 41 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,0 (13H, m), 2,2-2,65 (2H, m), 2,28 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,68 (3H, s), 2,75-2,95 (3H, m), 3,5-3,85 (4H, m), 7,05-7,5 (10H, m)

[0088]

Ejemplo 12

N'-[1-(benciloxycarbonil)-4-piperidil]-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenilurea

A una solución de ácido 1-(benciloxycarbonil)-4-piperidincarboxílico (7,90 g, 30 mmol) y DMF (0,023 ml) en diclorometano (100 ml) se agregó

cloruro de oxalilo (3,84 ml) a temperatura ambiente con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó tolueno (50 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. Se repitió el procedimiento. Una solución del concentrado en acetona (10 ml) se agregó por goteo a una solución de azida sódica (4,88 g, 75 mmol) en agua (25 ml), acetona (25 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla se agregó agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con tolueno (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, el volumen llegó a aprox. 100 ml. La solución se agitó a 90° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 1-(benciloxicarbonil)-4-piperidilisocianato (7,99 g). A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (3,81 g, 10 mmol) y trietilamina (3,49 ml) en diclorometano (100 ml) se agregó 1-(benciloxicarbonil)-4-piperidilisocianato (3,90 g) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó a una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (50 ml) bajo agitación con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 100 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión

reducida para obtener el compuesto que figura en el título (5,54 g, 9,7 mmol, rendimiento 97 %) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,0-1,95 (13H, m), 2,30 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,50 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,75-3,0 (4H, m), 3,6-4,1 (3H, m), 3,67 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 4,17 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 5,08 (2H, s), 7,05-7,45 (15H, m)

Ejemplo 13

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-N'-(4-piperidil)urea

El compuesto obtenido en el Ejemplo 12 (5,50 g, 9,7 mmol) se disolvió en metanol (60 ml). A la solución se agregó paladio sobre carbono al 10 % (contenido de agua: 50 %, 2,2 g), y la mezcla se sometió a una reacción de hidrogenación catalítica a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (4,11 g, 9,5 mmol, rendimiento 98 %). Punto de fusión: 85-87° C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,0-1,95 (13H, m), 2,32 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,55-2,75 (2H, m), 2,86 (2H, br d, $J=11,8$ Hz), 2,9-3,05 (2H, m), 3,55-3,85 (1H, m), 3,68 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 4,16 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

[0089]

Ejemplo 14

N'-(1-acetil-4-piperidil)-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenilurea

El compuesto obtenido en el Ejemplo 13 (435 mg, 1,00 mmol), trietilamina (0,335 ml) se disolvieron en THF (10 ml), y bajo enfriamiento con hielo, se agregó a la solución cloruro de acetilo (0,142 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1 a 4/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter dietílico, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (331 mg, 0,69 mmol, rendimiento 69 %) como cristales blancos. Punto de fusión: 132-135° C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,0-2,1 (13H, m), 2,04 (3H, s), 2,30 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,50 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,6-2,8 (1H, m), 2,83 (2H, br d, J=10,6 Hz), 3,0-3,2 (1H, m), 3,6-3,95 (2H, m), 3,68 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,19 (1H, d, J=7,2 Hz), 4,40 (1H, br d, J=12,8 Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

Ejemplo 15

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N'-[1-(metilsulfonil)-4-piperidil]-N-fenilurea

El compuesto obtenido en el Ejemplo 13 (435 mg, 1,00 mmol) y trietilamina (0,335 ml) se disolvieron en THF (10 ml). A la solución se agregó cloruro de metansulfonilo (0,155 ml) bajo enfriamiento con hielo con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1 a 4/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo y los precipitados resultantes se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter dietílico y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (310 mg, 0,60 mmol, rendimiento 60 %) como un sólido blanco. Punto de fusión: 158-160° C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,05 (13H, m), 2,30 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,65-2,9 (4H, m), 2,75 (3H, s), 3,6-3,85 (5H, m), 4,23 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

[0090]

Ejemplo 16

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 2 (450 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (0,836 ml) en diclorometano (10 ml) se agregó cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo (569 mg, 3,0 mmol) bajo enfriamiento con hielo con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Bajo enfriamiento con hielo se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml), y la capa orgánica se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (5 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (522 mg, 0,98 mmol, rendimiento 98 %) como una sustancia oleosa incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,9 (13H, m), 2,04 (3H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,27 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,51 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,75-2,95 (1H, m), 2,82 (2H, br d,

J=11,2 Hz). 3,65 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,77 (1H, br d, J=13,4 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13,4 Hz), 7,0-7,35 (5H, m), 7,04 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 17

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 3-3. Rendimiento 99 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,9 (13H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,27 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,48 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,7-3,0 (1H, m), 2,81 (2H, brd, J=11,8 Hz), 3,65 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,78 (1H, brd, J=13,0 Hz), 4,52 (1H, brd, J=13,0 Hz), 6,94 (2H, t, J=8,6 Hz), 6,95-7,15 (3H, m), 7,32 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz)

[0091]

Ejemplo 18

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 4. Rendimiento 83 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,9 (13H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,27 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,48 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,7-2,95 (1H, m), 2,82 (2H, br d, $J=11,6$ Hz), 3,67 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 3,77 (1H, br d, $J=13,1$ Hz), 4,52 (1H, br d, $J=13,1$ Hz), 6,94 (2H, t, $J=8,8$ Hz), 7,0-7,15 (3H, m), 7,20 (1H, s), 7,38 (2H, d, $J=5,0$ Hz)

Ejemplo 19

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(3-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 5-2. Rendimiento 68 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15-1,90 (13H, m), 2,05 (3H, s), 2,22-2,57 (2H, m), 2,27 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,4$ Hz), 2,69-3,00 (1H, m), 2,81 (2H, br d, $J=11$ Hz), 3,66 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,76 (1H, br d, $J=13$ Hz), 4,51 (1H, br d, $J=13$ Hz), 6,80-7,23 (6H, m), 7,38 (2H, d, $J=5$ Hz)

Ejemplo 20

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 6-2. Rendimiento 82 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,89 (13H, m), 2,05 (3H, s), 2,23-2,57 (2H, m), 2,27 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,70-3,00 (1H, m), 2,82 (2H, br d, J=11 Hz), 3,67 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,76 (1H, br d, J=13 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13 Hz), 6,94-7,20 (6H, m), 7,38 (2H, d, J=5 Hz)

[0092]

Ejemplo 21

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2,4-difluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 7-2. Rendimiento 70 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,09-1,89 (13H, m), 2,05 (3H, s), 2,21-2,56 (2H, m), 2,28 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,52 (2H, d, J=6,4 Hz), 2,65-2,99 (1H, m), 2,82 (2H, br d, J=11 Hz), 3,66 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,75 (1H, br d, J=13 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13 Hz), 6,71-7,20 (5H, m), 7,38 (2H, d, J=5 Hz)

Ejemplo 22

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(4-metilfenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 8. Rendimiento 83 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,9 (13H, m), 2,03 (3H, s), 2,2-2,45 (2H, m), 2,28 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,39 (3H, s), 2,50 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 2,83 (2H, br d, $J=11,0$ Hz), 3,65 (2H, t, $J=7,6$ Hz) 3,74 (1H, br d, $J=13,2$ Hz), 4,50 (1H, br d, $J=13,2$ Hz), 7,02 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,05-7,35 (7H, m)

Ejemplo 23

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 9. Rendimiento 54 %. Punto de fusión: 96-99° C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,9 (13H, m), 2,04 (3H, s), 2,2-2,4 5 (2H, m), 2,27 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,42 (3H, s), 2,51 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,7-2,95 (1H, m), 2,82 (2H, br d, $J=11,4$ Hz), 3,64 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 3,76 (1H, br d, $J=13,9$

Hz), 4,51 (1H, br d, J=13,9 Hz), 6,96 (1H, dd, J=2,2, 8,0 Hz), 7,05-7,35 (7H, m)

[0093]

Ejemplo 24

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 10. Rendimiento 97 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,0 (13H, m), 2,04 (3H, s), 2,15-2,45 (2H, m), 2,29 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 2,82 (2H, br d, J=11,0 Hz), 3,65-4,85 (1H, m), 3,72 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,51 (1H, br d, J=13,2 Hz), 7,05-7,7 (9H, m)

Ejemplo 25

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(metilsulfonyl)-4-piperidincarboxamida

A una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 13-2 (518 mg, 2,5 mmol) y DMF (0,023 ml) en diclorometano (10 ml) se

agregó cloruro de oxalilo (0,320 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se elevó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó tolueno (10 ml). La mezcla se concentró otra vez a presión reducida. Una solución del concentrado en diclorometano (5 ml) se agregó por goteo a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 3-3 (468 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (0,836 ml) en diclorometano (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico, una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. A la mezcla se agregó éter dietílico, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (485 mg, 0,83 mmol, rendimiento 83 %) como cristales blancos. Punto de fusión: 148-150° C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-2,05 (13H, m), 2,1-2,35 (1H, m), 2,27 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,4-2,7 (2H, m), 2,48 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,74 (3H, s), 2,81 (2H, br d, J=11,8 Hz), 3,55-3,8 (4H, m), 6,85-7,15 (5H, m), 7,31 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz)

[0094]

Ejemplo 26

N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 25, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 4. Rendimiento 47 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,0 (13H, m), 2,1-2,35 (1H, m), 2,27 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,4-2,65 (2H, m), 2,48 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,73 (3H, s), 2,82 (2H, br d, J=11,0 Hz), 3,6-3,8 (4H, m), 6,94 (2H, t, J=8,8 Hz), 7,0-7,15 (3H, m), 7,20 (1H, s), 7,38 (2H, d, J=5,2 Hz)

Ejemplo 27

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-piperidincarboxamida

A una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 14-2 (501 mg, 2,5 mmol) y DMF (0,023 ml) en diclorometano (10 ml) se agregó cloruro de oxalilo (0,320 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se elevó a la temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó tolueno (10 ml). La mezcla se concentró otra vez a presión reducida. Una solución del concentrado en diclorometano (5 ml) se agregó por goteo a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 2 (450 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (0,836 ml) en diclorometano (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml), y la capa orgánica se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (5 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. A la mezcla se agregó éter dietílico, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (243 mg, 0,43 mmol, rendimiento 43 %) como cristales blancos. Punto de fusión: 109-112° C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,95 (13H, m), 2,1-2,35 (1H, m), 2,27 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,35-2,65 (2H, m), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,72,9 (2H, m), 2,79 (6H, s), 3,5-3,75 (4H, m), 7,02 (1H, dd, J=2,1, 8,5 Hz), 7,05-7,35 (5H, m), 7,31 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,5 Hz)

[0095]

Ejemplo 28

1-acetil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-{3-[4-(4-fluorobenzoil)piperidino]propil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 112 (743 mg, 2,0 mmol), clorhidrato de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (487 mg, 2,0 mmol), yoduro de potasio (332 mg, 2,0 mmol), carbonato de potasio (829 mg, 6,0 mmol) y acetonitrilo (40 ml) se agitó a 80° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (742 mg, 1,4 mmol, rendimiento 68 %) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,15 (12H, m), 2,05 (3H, s), 2,25-2,5 (2H, m), 2,36 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,42 (3H, s), 2,7-3,3 (2H, m), 2,94 (2H, br d, J=11,4 Hz), 3,67 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,77 (1H, br d, J=13,4 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13,4 Hz), 6,99 (1H, dd, J=2,1,7,9 Hz), 7,13 (2H, t, J=8,8 Hz), 7,20 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,30 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,96 (2H, dd, J=5,4, 8,8 Hz)

Ejemplo 29

1-acetil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-{3-[4-(2-oxo-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-1-il)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 28, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(2-oxo-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-1-il)piperidina. Rendimiento 37 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,6 (16H, m), 2,05 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,75-3,15 (3H, m), 3,6-3,9 (3H, m), 4,2-4,5 (1H, m), 4,53 (1H, br d, J=13,0 Hz), 6,9-7,4 (7H, m), 10,0 (1H, s)

Ejemplo 30

1-acetil-N-{3-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidino]propil}-N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 28, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidina. Rendimiento 45 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-1,9 (6H, m), 2,0-2,6 (10H, m), 2,05 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,75-2,95 (1H, m), 2,95-3,15 (2H, m), 3,72 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,78 (1H, br d, J=13,2 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13,2 Hz), 4,6-4,8 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J=2,2, 8,0 Hz), 7,22 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,25-7,55 (3H, m), 7,60 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,05 (1H, d, J=8,0 Hz)

[0096]

Ejemplo 31

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 122 (357 mg, 1,0 mmol), 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina (230 mg, 1,1 mmol), yoduro de potasio (166 mg, 1,0 mmol), carbonato de potasio (207 mg, 1,5 mmol) y acetonitrilo (20 ml) se agitó a 80° C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1 a 4/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (379 mg, 0,71 mmol, rendimiento 72 %) como una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,4-1,9 (10H, m), 2,05 (3H, s), 2,15-2,45 (6H, m), 2,55-2,95 (3H, m), 2,71 (2H, s), 3,68 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,77 (1H, brd, J=13,6 Hz), 4,52 (1H, brd, J=13,6 Hz), 6,9-7,25 (6H, m), 7,39 (2H, d, J=5,0 Hz)

Ejemplo 32

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N (3-clorobencil)-4-piperidincarboxamida

Al recipiente de reacción que contiene resina de carbodiimida (Argonaut Company Ltd., 1,15 mmol/ g, 87 mg, 100 μ mol) se agregó una solución de ácido 1-acetil-4-piperidincarboxílico (12,8 mg, 75 μ mol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos. A la mezcla se agregó una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 17 (16,1 mg, 50 μ mol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 24 horas. La resina se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa. La fracción deseada se concentró para obtener el compuesto que figura en el título (17,3 mg) como una sustancia oleosa incolora.

Análisis de HPLC (220 nm): Pureza del 93 % (tiempo de retención 3,041 minutos)

MS (APCI⁺) 510 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,23-1,90 (8H, m), 2,10 (3H, s), 2,19 (2H, br), 2,41-2,79 (5H, m), 2,89 (2H, br), 3,39-3,71 (7H, m), 3,83 (2H, s), 4,40-4,82 (2H, br), 7,11-7,33 (9H, m)

[0097]

Ejemplo 33

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 15.

Análisis de HPLC (220 nm): Pureza del 93 % (tiempo de retención 2,813 minutos)

MS (APCI⁺) 476 (M + 1)

Ejemplo 34

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N (4-fluorobencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 16.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 2,964 minutos)

MS (APCI⁺) 494 (M + 1)

Ejemplo 35

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3,4-diclorobencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 18.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 3,216 minutos)

MS (APCI⁺) 544 (M + 1)

Ejemplo 36

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3-piridilmetil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 19.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 2,371 minutos)

MS (APCI⁺) 477 (M + 1)

Ejemplo 37

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(ciclohexilmetil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 20.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 93 % (tiempo de retención 3,589 minutos)

MS (APCI⁺) 482 (M + 1)

Ejemplo 38

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N (4-metoxibencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 21.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 93 % (tiempo de retención 3,004 minutos)

MS (APCI⁺) 506 (M + 1)

Ejemplo 39

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N (4-metilbencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 22.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,314 minutos)

MS (APCI⁺) 490 (M + 1)

Ejemplo 40

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(4-clorobencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 23.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 3,031 minutos)

MS (APCI⁺) 510 (M + 1)

Ejemplo 41

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(2,6-difluorobencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 24.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 3,219 minutos)

MS (APCI⁺) 512 (M + 1)

[0099]

Ejemplo 42

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(2-clorobencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 25.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 2,999 minutos)

MS (APCI⁺) 510 (M + 1)

Ejemplo 43

Trifluoroacetato de N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título sintetizó utilizando ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidincarboxílico y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 15.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 3,549 minutos)

MS (APCI⁺) 534 (M + 1)

Ejemplo 44

Trifluoroacetato de N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-piperidincarboxamida

Al recipiente de reacción que contiene resina de carbodiimida (Argonaut Company Ltd., 1,15 mmol/ g, 87 mg, 100 μ mol) se agregó una solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidincarboxílico (17,2 mg, 75 μ mol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos. A la mezcla se agregó una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 15 (16,1 mg, 50 μ mol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 24 horas. La resina se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al

concentrado se agregó ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa. La fracción deseada se concentró para obtener el compuesto que figura en el título (8,3 mg) como una sustancia oleosa incolora.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 94 % (tiempo de retención 2,596 minutos)

MS (APCI⁺) 434 (M + 1)

Ejemplo 45

Trifluoroacetato de (2S)-N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1-(tert-butoxicarbonil)-2-pirrolidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 1-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 15.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 3,490 minutos)

MS (APCI⁺) 520 (M + 1)

[0100]

Ejemplo 46

Trifluoroacetato de (2S)-N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-2-pirrolidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 44, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 1-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina.

Análisis de HPLC (220 nm) pureza del 97 % (tiempo de retención 2,617 minutos)

MS (APCI⁺) 420 (M + 1)

Ejemplo 47

Trifluoroacetato de (2S, 4R)-N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-pirrolidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando trans-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 15.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 3,152 minutos)

MS (APCI⁺) 536 (M + 1)

Ejemplo 48

Trifluoroacetato de (2S, 4R)-N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-hidroxi-2-pirrolidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 44, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando trans-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina. Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,549 minutos)

MS (APCI⁺) 436 (M + 1)

Ejemplo 49

Yoduro de 1-{3-[N-(1-acetil-4-piperidinilcarbonil)-3-cloroanilino]propil}-4-(4-fluorobencil)-1-metilpiperidinio

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 18 (310 mg, 0,60 mmol), yoduro de metilo (0,75 ml) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter dietílico, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (344 mg, 0,52 mmol, rendimiento 87 %) como una sustancia blanca amorfa.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,4-2,55 (13H, m), 2,02 (3H, s), 2,64 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,7-2,95 (1H, m), 3,23 (0,7 x 3H, s), 3,42 (0,3 x 3H, s), 3,55-4,1 (9H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,9-7,65 (8H, m)

[0101]

Ejemplo 50

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(1,3-tiazol-2-il)-4-piperidincarboxamida

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 26 (330 mg, 1,05 mmol) y trietilamina (0,585 ml) en diclorometano (5 ml) se agregó cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo (597 mg, 3,15 mmol) a 0° C, y la mezcla se agitó a 0° C durante 2 horas. A la mezcla se agregaron trietilamina (0,439 ml) y cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo (597 mg, 3,15 mmol), y la mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora. A la mezcla se agregaron trietilamina (0,300 ml) y cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo (300 mg, 1,58 mmol), y la mezcla se agitó 1 hora. A la mezcla se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml), y el solvente orgánico se destiló a presión reducida. El concentrado se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (10 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (alúmina 70 g, hexano/acetato de etilo=10/1 a 1/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (283 mg, 0,60 mmol, rendimiento 58 %) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,2-1,99 (13H, m), 2,13 (3H, s), 2,36 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 2,55 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,70 (1H, m), 2,87 (2H, br d, $J=10,6$ Hz), 3,12 (2H, m), 3,92 (1H, br d, $J=13,0$ Hz), 4,23 (2H, m), 4,64 (1H, br d, $J=14,0$ Hz), 7,01-7,32 (6H, m), 7,51 (1H, d, $J=3,2$ Hz)

Ejemplo 51

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(5-metil-3-isoxazolil)-4-piperidincarboxamida

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 27 (500 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (0,892 ml) en THF (6 ml) se agregó cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo (908 mg, 4,79 mmol) a 0°C con agitación, y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas. A la mezcla se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml), y el solvente orgánico se destiló a presión reducida. El concentrado se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (10 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (alúmina 70 g, hexano/acetato de etilo=10/1 a 1/2), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (380 mg, 0,81 mmol, rendimiento 51 %) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,2-1,88 (13H, m), 2,08 (3H, s), 2,29 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 2,45 (3H, s), 2,52 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,50-2,70 (1H, m), 2,82 (2H, br d, $J=11,8$ Hz), 3,00 (2H, m), 3,60-3,90 (3H, m), 4,56 (1H, br d, $J=13,2$ Hz), 6,03 (1H, br s), 7,11-7,32 (5H, m)

[0102]

Ejemplo 52

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 (50 mg, 0,140 mmol), 2-clorhidrato de 1-(2-pirimidinil)piperazina (45,0 mg, 0,182 mmol), yoduro de potasio (23,2 mg, 0,140 mmol), carbonato de potasio (77,4 mg, 0,560 mmol) y acetonitrilo (1,5 ml) se agitó a 80°C durante 7 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (2 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el concentrado se purificó por HPLC preparativa. La fracción deseada se concentró para obtener el compuesto que figura en el título (24,6 mg) como una sustancia oleosa incolora.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 4,211 minutos)

MS (APCI $^+$) 485 ($M + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,5-1,9 (4H, m), 1,9-2,2 (5H, m), 2,2-2,4 (2H, m), 2,6-3,2 (5H, m), 3,3-3,9 (9H, m), 4,5-4,6 (1H, m), 4,6-5,2 (2H, br), 6,63 (1H, t, $J=4,7$ Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,42 (2H, d, $J=5,2$ Hz), 8,35 (2H, d, $J=4,7$ Hz)

Ejemplo 53

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[N-(3-fenilpropil)amino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-fenilpropilamina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 92 % (tiempo de retención 4,781 minutos)

MS (APCI^+) 456 ($M + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,5-1,8 (4H, m), 1,8-2,2 (9H, m), 2,2-2,5 (2H, m), 2,77 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 2,8-3,1 (4H, m), 3,6-3,9 (3H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 7,11-7,45 (9H, m), 9,20 (1H, br)

Ejemplo 54

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2-piridil)-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 1-(2-piridil)piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 4,458 minutos)

MS (APCI⁺) 484 (M + 1)

[0103]

Ejemplo 55

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperazinil)propil]-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 1-bencilpiperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 4,676 minutos)

MS (APCI⁺) 497 (M + 1)

Ejemplo 56

Trifluoroacetato de acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-(4-fenil-1-piperazinil)propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 1-fenilpiperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 4,383 minutos)

MS (APCI⁺) 483 (M + 1)

Ejemplo 57

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-(4-piperonil-1-piperazinil)propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 1-piperonilpiperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 4,361 minutos)

MS (APCI⁺) 541 (M + 1)

Ejemplo 58

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-(cis-2,6-dimetilmorfolino)propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando cis-2,6-dimetilmorfolina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 92 % (tiempo de retención 4,520 minutos)

MS (APCI⁺) 436 (M + 1)

[0104]

Ejemplo 59

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolil)propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 4,030 minutos)

MS (APCI⁺) 514 (M + 1)

Ejemplo 60

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[4-(trifluorometil)bencil]-piperidino}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 28.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 91 % (tiempo de retención 5,275 minutos)

MS (APCI⁺) 564 (M + 1)

Ejemplo 61

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-(4-fluorobenzoyl)piperidina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 92 % (tiempo de retención 4,776 minutos)

MS (APCI⁺) 528 (M + 1)

Ejemplo 62

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 94 % (Retention tiempo de retención 4,464 minutos)

MS (APCI⁺) 532 (M + 1)

[0105]

Ejemplo 63

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[N-(4-fenil butil)amino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-fenilbutilamina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 5,252 minutos)

MS (APCI⁺) 470 (M + 1)

Ejemplo 64

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-{3-[N-(4-tert-butilciclohexil)amino]propil}-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-tert-butilciclohexilamina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 85 % (tiempo de retención 5,325 minutos)

MS (APCI⁺) 476 (M + 1)

Ejemplo 65

236

1-(benciloxycarbonil)-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 2. Rendimiento 90 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,9 (13H, m), 2,15-2,35 (1H, m), 2,26 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,45-2,7 (2H, m), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,81 (2H, br d, J=11,4 Hz), 3,65 (2H, t, J=7,7 Hz), 4,0-4,25 (2H, m), 5,10 (2H, s), 7,02 (1H, dd, J=2,6, 8,6 Hz), 7,05-7,4 (11H, m), 7,50 (1H, d, J=8,6 Hz)

Ejemplo 66

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto obtenido en el Ejemplo 65 (4,89 g, 7,85 mmol) se disolvió en ácido acético (5 ml). A la solución se agregó una solución de bromuro de hidrógeno al 30 % en ácido acético (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó éter dietílico (60 ml), y la solución sobrenadante se eliminó por decantación. Al residuo se agregó éter dietílico (60 ml), y la solución sobrenadante se eliminó por decantación. Este procedimiento se repitió otras tres veces. Al residuo se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (50 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (80 ml, 30 ml x 2). La

capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (alúmina 200 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 4/1 a 1/1, y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (3,18 g, 6,51 mmol, rendimiento 83 %) como una sustancia oleosa de color marrón pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,9 (13H, m), 2,15-2,6 (3H, m), 2,26 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,81 (2H, br d, $J=11,8$ Hz), 3,03 (2H, br d, $J=12,0$ Hz), 3,65 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J=2,3, 8,5$ Hz), 7,05-7,35 (5H, m), 7,30 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,49 (1H, d, $J=8,5$ Hz)

[0106]

Ejemplo 67

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1-carbamoyl-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 66 (488 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó trimetilsililisocianato (2,00 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla se agregó a una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (20 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una

cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. A la mezcla se agregó éter dietílico, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (353 mg, 0,66 mmol, rendimiento 66 %) como cristales blancos.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-2,75 (20H, m), 2,9-3,2 (2H, m), 3,67 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,89 (2H, br d, $J=13,6$ Hz), 4,39 (2H, s), 7,05-7,4 (6H, m), 7,36 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo de ensayo

(1) Clonación del receptor de la quimiocina CCR5 humano

La clonación del gen CCR5 se llevó a cabo por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) a partir del cDNA del bazo humano. Mediante la utilización de 0,5 ng de cDNA del bazo (Toyobo, cDNA QUICK-Clone) como molde, la PCR se llevó a cabo en un Termociclador de ADN 480 (Perkin-Elmer) (condiciones de reacción: 30 ciclos de 95° C durante 1 minuto, 60° C durante 1 minuto, y 75° C durante 5 minutos) mediante el agregado del conjunto de cebadores,

5'-CAGGATCCGATGGATTATCAAGTGTCAAGTCCAA-3' (25 pmol) y
5'-TCTAGATCACAAGCCCACAGATATTTCTGCTCC-3' (25 pmol),

que se designaron con referencia a la secuencia de nucleótidos del gen CCR5 del que dieran cuenta Samson y colaboradores (Biochemistry, 35 (11), 3362-3367 (1996)) y mediante el uso de TaKaRa EX Taq (Takara Shuzo). El producto de PCR resultante se sometió a una electroforesis en gel de agarosa para recoger un fragmento de ADN de alrededor de 1,0 kb, el cual se sometió al kit de clonación Original TA (Funakoshi), con el propósito de efectuar la clonación del gen CCR5.

(2) Preparación del plásmido para la expresión del CCR5 humano

El plásmido obtenido en el punto (1) anterior se digirió con las enzimas de restricción XbaI (Takara Shuzo) y BamHI (Takara Shuzo) y se sometió a electroforesis con gel de agarosa para obtener un fragmento de ADN de aproximadamente 1,0 kb. El fragmento de ADN se mezcló con el plásmido pcDNA3.1 (Funakoshi) para la expresión en las células animales, digiriéndose el citado plásmido con XbaI y BamHI, y luego se ligaron con el Kit de Ligación de DNA Ver. 2 (Takara Shuzo). El plásmido resultante se sometió a transformación de la célula competente JM109 de *E. coli* (Takara Shuzo) para obtener el plásmido pCKR5.

(3) Introducción del plásmido para la expresión de CCR5 humano en la célula CHO-K1 y expresión del citado plásmido en la célula CHO-K1

Se cultivaron unas células CHO-K1 en 750 ml de un frasco para cultivos con tejidos (Becton Dickinson) utilizando el medio F12 de Ham

(Nihon Pharmaceutical), que contenía 10 % de suero de bovino fetal (Life Tech Oriental) y se eliminó con 0,5g/l tripsina-0,2g/l EDTA (Life Tech Oriental). Las células se lavaron con PBS (Life Tech Oriental), se centrifugaron (1000 rpm, 5 minutos) y se suspendieron en PBS. Con el uso del Pulsador de Genes (Bio-Rad Laboratories), se introdujo el ADN en las células, en las condiciones que se indican a continuación. O sea, al tubo con un gap de 0,4 cm se agregaron 8×10^6 células y 10 μ g del plásmido pCCR5 para la expresión del CCR5 humano y se llevó a cabo la electroporación a 0,25 kV de tensión y 960 μ s de capacitancia. Las células se transfirieron a un medio F12 de Ham (Nihon Pharmaceutical), que contenía un 10 % de suero bovino fetal, y se cultivaron durante 24 horas. Nuevamente se retiraron y centrifugaron las células y se suspendieron en el medio F12 de Ham (Nihon Pharmaceutical) que contenía un 10 % suero bovino fetal y 500 μ g/ml de geneticina (Life Tech Oriental). La suspensión se diluyó para obtener 10^4 células/ml de suspensión, que se inoculó en una placa de 96 cavidades (Becton Dickinson) para obtener células resistentes a la geneticina. Las células resistentes a la geneticina resultantes se cultivaron en una placa de 96 cavidades (Becton Dickinson), y se seleccionaron aquellas células que expresaban el CCR5, a partir de las células resistentes a la geneticina. O sea, en el buffer del ensayo (medio F12 de Ham, que contenía el 0,5 % de BSA y HEPES 20 mM (Wako Pure Chemical, pH 7,2) a lo que se agregó 200 pM de [125 I]-RANTES (Amersham) como ligando, se llevó a cabo la reacción de enlace, a temperatura ambiente durante 40 minutos y el buffer se lavó con PBS refrigerado. Al buffer se agregaron 50 μ l/cavidad de NaOH 1 M y la mezcla se agitó. Se determinó la radiactividad con un

241

contador y para seleccionar las células CHO/CCR5 se enlazan específicamente con el ligando.

(4) Evaluación de los compuestos de ensayo sobre la base de la actividad antagónica del CCR5

CHO/CCR5 se inocularon en una microplaca de 96 cavidades (5 x 10⁴ células/cavidad) y se cultivaron durante 24 horas. El medio se eliminó por succión y a cada cavidad se agregó buffer del ensayo que contenía el Compuesto de Ensayo (1 µl) y luego 100 pM de [¹²⁵I]-RANTES (Amersham) como ligando. El ensayo de enlace se realizó a temperatura ambiente durante 40 minutos, y el buffer del ensayo se eliminó por succión. Cada cavidad se lavó dos veces con PBS refrigerado y se agregaron 200 µl de Microscint-20 (Packard Instrument, Inc.) a cada cavidad. Se determinó la radiactividad con un Microcontador de centelleos Top-Count (Packard Instrument, Inc.).

De acuerdo con el método que se describiera anteriormente, se estableció la relación de la inhibición del Compuesto de ensayo (a cuyo número se hace referencia en los siguientes Ejemplos) al enlace del CCR5.

Los resultados se indican en la Tabla 1.

Tabla 1

Índice de inhibición (%) en 1,0 μ M

Ejemplo número	Índice de inhibición (%) en 1,0 μM	Ejemplo número	Índice de inhibición (%) en 1,0 μM
3	98	15	97
18	87	27	99
40	98	57	96

La composición farmacéutica para antagonizar CCR5 (por ejemplo, un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por el VIH, un medicamento para el tratamiento o la prevención del SIDA, etc.) que contiene el compuesto (I) de la presente invención, como un ingrediente activo, puede ser preparada, por ejemplo, de las siguientes medicaciones:

[0175]

Preparaciones**1. Cápsula**

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 3	40 mg
(2) lactosa	70 mg
(3) celulosa cristalina fina	9 mg
(4) estearato de magnesio	1 mg

1 cápsula 120 mg

(1), (2), (3) y 1/2 de (4) se mezclan y luego se granulan. A los gránulos se agrega el resto de (4), y el conjunto se trasvasa a una cápsula de gelatina.

2. Comprimido

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 27	40 mg
(2) lactosa	58 mg
(3) almidón de maíz	18 mg
(4) celulosa cristalina fina	3,5 mg
(5) estearato de magnesio	0,5 mg
1 comprimido	120 mg

(1), (2), (3), 2/3 de (4) y 1/2 de (5) se mezclan y luego se granulan. A los gránulos se agregan los restos de (4) y (5), seguido por la mezcla sometida a moldeo por compresión.

[0176]

[Efecto de la invención]

El compuesto de la fórmula (I) o la sal del mismo de la presente invención tiene una potente actividad antagónica a CCR5 y puede ser

utilizada ventajosamente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa de varios VIH en humanos (por ejemplo, SIDA).

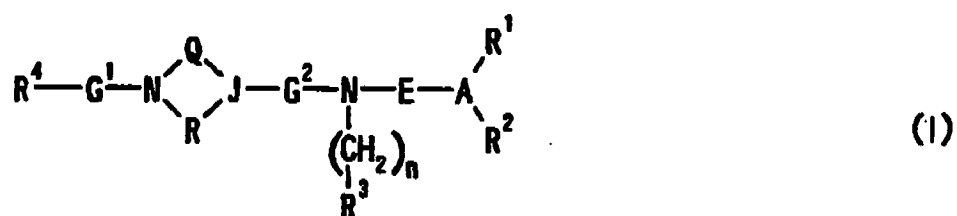
[NOMBRE DEL DOCUMENTO] Resumen

[Resumen]

[Problema]

Proveer un compuesto que posea una potente actividad antagónica a CCR5 y que pueda ser utilizado ventajosamente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por el VIH de células mononucleares periféricas humanas, especialmente el SIDA.

Un compuesto de la fórmula:



(donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, R^2 es un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, o R^1 y R^2 pueden combinarse entre sí con A para formar un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; A es N o N^+-R^5 . Y^- (R^5 es un grupo de hidrocarburos; Y^- es un contraanión); R^3 es un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; n es 0 ó 1; R^4

es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido, un grupo alcoxi que puede ser sustituido, un grupo ariloxi que puede ser sustituido, o un grupo amino que puede ser sustituido, E es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por uno o más grupos distinto(s) de oxo; G^1 es un enlace, CO o SO_2 ; G^2 es CO, SO_2 , $NHCO$, $CONH$ u OCO ; J es metina o un átomo de nitrógeno; y cada uno de Q y R es un enlace o un hidrocarburo alifático C_{1-3} divalente que puede ser sustituido; con la condición de que J sea metina cuando G^2 es OCO , que Q ó R —uno de ellos— no sea un enlace cuando el otro es un enlace y que cada uno de los siguientes, Q y R, no esté sustituido por uno o más grupos oxo cuando G^1 es un enlace) o una sal del mismo.

[Figuras seleccionadas] Ninguna

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: <u>2000</u> / <u>11</u> / <u>07</u> AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	00014305 00000001	244/469	3
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

[illegible]

10656

OFICINA DE PATENTES
GOBIERNO JAPONÉS

El presente tiene por finalidad certificar que el documento que se anexa es copia fiel de la siguiente solicitud tal como se inscribe en esta oficina.

Fecha de la solicitud: 18 de febrero de 1999

Número de solicitud: 2000-046749

Solicitante(s): Takeda Chemical Industries, Ltd.

25 de agosto de 2000

Comisario de la Oficina de Patentes

Kouzou Oikawa

Certificado número 2000-3066800

[Nombre del documento] Solicitud de patente

[Número de inscripción del solicitante] B00031

[Fecha de inscripción] 18 de febrero de 2000 (12º año de Heisei)

[Destinatario] El Comisario de la OPJ

[Cl. Int.] C07D233/02
C07D233/20

[Título de la invención] Compuestos de amina cíclica, su
producción y su uso

[Cantidad de reivindicaciones] 20

[Domicilio del inventor]

[Domicilio] 3-29-302, Nagarahigashi 2-chome,
Kita-ku, Osaka-shi, OSAKA

[Nombre] Shinichi Imamura

[Domicilio del inventor]

4792

[Domicilio]

10-17, Nakasakurazuka 1-chome,
Toyonaka, OSAKA

[Nombre]

Shohei Hashiguchi

[Domicilio del inventor]

[Domicilio]

28-701, Jonanjicho 3-chome,
Tennouji-ku, Osaka-shi, OSAKA

[Nombre]

Taeko Hattori

[Domicilio del inventor]

[Domicilio]

586-2, Ooaza-Higashihiratsuka,
Tsukuba, IBARAKI

[Nombre]

Osamu Nishimura

[Domicilio del inventor]

[Domicilio]

2-15-203, Taishomachi,
Ibaraki, OSAKA

[Nombre]

Naoyuki Kanzaki

[Domicilio del inventor]

[Domicilio] 54-19, Kotokujidai 3-chome,
Kagoshima-shi, KAGOSHIMA

[Nombre] Masanori Baba

[Solicitante para el domicilio de patentes]

[Número de identificación] 000002934

[Nombre] Takeda Chemical Industries, Ltd.

[Domicilio del abogado]

[Número de identificación] 100114041

[Abogado en Patentes]

[Nombre] Shuichi Takahashi

[Abogado elegido]

[Número de identificación] 100110456

[Abogado en Patentes]

[Nombre]

Tsutomu Uchiyama

[Reivindicación de prioridad bajo solicitud anterior]

[Número de solicitud]

282088/1999

[Fecha de la solicitud]

1° de octubre de 1999 (11° año de
Heisei)

[Número de inscripción por el solicitante]

A99208

[Indicación de la tasa]

[Número de la cuenta de depósito]

005142

[Tasa (yen)]

21000

[Lista de documentos anexos]

[Documento]

Especificación

1

[Documento]

Resumen

1

[Número del Poder General del Abogado] 9909276

[Número del Poder General del Abogado] 9721047

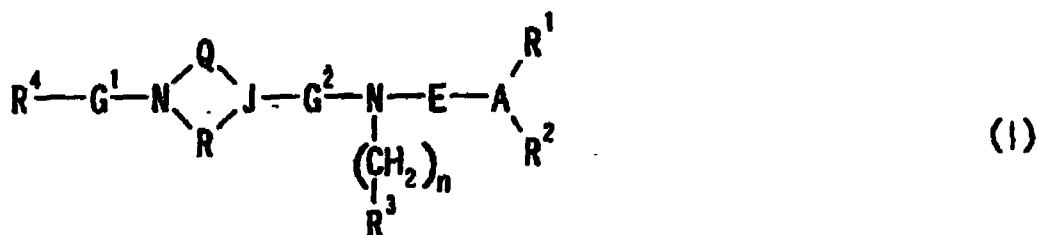
[Requerimiento de recibo y prueba] Sí

[Documento] Especificación

[Titulo de la invención] Compuestos de amina cíclica, su producción y su uso

[Reivindicación]

[Reivindicación 1] Un compuesto de la fórmula:



(donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, R^2 es un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, o R^1 y R^2 pueden combinarse entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; A es N o $N^+ - R^5$. Y^- (R^5 es un grupo de hidrocarburos; Y^- es un contraanión); R^3 es un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; n es 0 ó 1; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido, un grupo alcoxi que puede ser sustituido, un grupo ariloxi que

puede ser sustituido o un grupo amino que puede ser sustituido, E es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo; G^1 es un enlace, CO o SO_2 ; G^2 es CO, SO_2 , NHCO, CONH u OCO; J es metina o un átomo de nitrógeno; y cada uno de Q y R es un enlace o un hidrocarburo alifático C_{1-3} divalente que puede ser sustituido; con la condición de que J sea metina cuando G^2 es OCO, que Q o R -uno de ellos- no sea un enlace cuando el otro es un enlace y que cada uno de los siguientes, Q y R, no esté sustituido por un grupo oxo cuando G^1 es un enlace) o una sal del mismo.

[Reivindicación 2] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde R^1 y R^2 pueden combinarse entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido.

[Reivindicación 3] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde R^3 es un grupo fenilo que puede estar sustituido.

[Reivindicación 4] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde E es trimetileno.

[Reivindicación 5] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde G^2 es CO o NHCO.

[Reivindicación 6] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde J es metina.

[Reivindicación 7] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde G^1 es CO o SO_2 .

[Reivindicación 8] Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde R^4 es un alquilo C_{1-3} .

[Reivindicación 9] Un profármaco de un compuesto o una sal del mismo tal como se reivindica en la Reivindicación 1.

[Reivindicación 10] Una composición farmacéutica que contiene un compuesto o una sal del mismo tal como se reivindica en la Reivindicación 1 o un profármaco del mismo.

[Reivindicación 11] Una composición farmacéutica tal como se reivindica en la Reivindicación 10, la cual es un antagonista del receptor de la quimiocina.

[Reivindicación 12] Una composición farmacéutica tal como se reivindica en la Reivindicación 10, la cual es un antagonista del CCR5.

[Reivindicación 13] Una composición tal como se reivindica en la Reivindicación 10, la cual está destinada al tratamiento o la prevención de la enfermedad infecciosa por el VIH.

[Reivindicación 14] Una composición tal como se reivindica en la Reivindicación 10, la cual está destinada al tratamiento o la profilaxis del SIDA.

[Reivindicación 15] Una composición tal como se reivindica en la Reivindicación 10, la cual está destinada a la prevención de la progresión del SIDA.

[Reivindicación 16] Una composición como se reivindica en la Reivindicación 13, la cual se usa en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa.

[Reivindicación 17] Una composición como se reivindica en la Reivindicación 16, donde el inhibidor de la transcriptasa inversa es zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, stavudina, abacavir, nevirapina, delavirdina o efavirenz.

[Reivindicación 18] Una composición como se reivindica en la Reivindicación 16, donde el inhibidor de la proteasa es saquinavir, ritonavir, indinavir o nelfinavir.

[Reivindicación 19] Un método para producir un compuesto de la fórmula:

[fórmula 4]:



(donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, R^2 es un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, o R^1 y R^2 pueden combinarse entre sí con un átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; A es N o $N^+ - R^5$. Y^- (R^5 es un grupo de hidrocarburos; Y^- es un contraanión); R^3 es un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; n es 0 ó 1; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido, un grupo alcoxi que puede ser sustituido, un grupo ariloxi que puede ser sustituido, o un grupo amino que puede ser sustituido, E es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo; G^1 es un enlace, CO o SO_2 ; G^2 es CO, SO_2 , $NHCO$, $CONH$ u OCO ; J es metina o un átomo de nitrógeno; y cada uno de Q y R es un enlace o un hidrocarburo alifático C_{1-3} divalente que puede ser sustituido; con la condición de que J sea metina cuando G^2 sea OCO , que Q o R -uno de ellos- no sea un enlace cuando el otro es un enlace y que cada uno de los

siguientes, Q y R, no esté sustituido por oxo cuando G¹ es un enlace) o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

[fórmula 2]



(donde cada símbolo tiene el significado indicado anteriormente) o una sal del mismo con un compuesto de la fórmula:

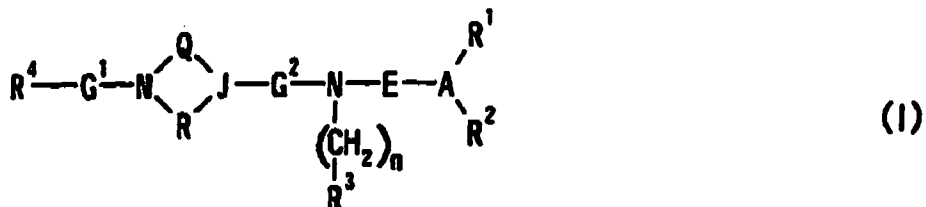
[fórmula 3]



(donde R⁶ es un grupo carboxilo, o un grupo de ácido sulfónico o una sal del mismo o un derivado reactivo del mismo, y los demás símbolos tienen los significados indicados anteriormente) o una sal del mismo.

[Reivindicación 20] Un método para producir un compuesto de la fórmula:

[fórmula 8]



1034



(donde R^5 es un grupo de hidrocarburos, y los demás símbolos tienen los significados indicados anteriormente).

[Descripción detallada de la invención]

[0001]

[Campo técnico al que pertenece la invención]

La presente invención se refiere a compuestos de amina cíclica que son útiles para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), su producción y su uso, y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

[0002]

[Arte previo]

Se han desarrollado inhibidores de la proteasa del VIH (virus de inmunodeficiencia humana) para el tratamiento del SIDA, y el uso de los inhibidores de la proteasa en combinación con dos inhibidores

convencionales de la transcriptasa inversa del VIH ha aportado un nuevo avance en el tratamiento del SIDA. Sin embargo, estas drogas y su uso combinación no son suficientes para erradicar el SIDA, y por ello se requieren nuevas drogas anti-SIDA que tengan actividades y mecanismos diferentes.

El CD4 es un receptor conocido, a partir del cual el VIH invade una célula blanco. Recientemente, se descubrió el CCR5 como un segundo receptor del VIH macrófago-trópico. El CCR5 es un receptor de quimiocina acoplado a la proteína G que tiene siete dominios de transmembrana. Se cree que estos receptores de quimiocina desempeñan un papel esencial en el establecimiento y la propagación de la infección por VIH. De hecho, se informó que una persona que es resistente a la infección por VIH a pesar de varias exposiciones, retiene la mutación de la homodelección del gen del CCR5. Por eso, se espera que un antagonista del CCR5 se convierta en una nueva droga anti-VIH.

[0003]

Como antagonistas de los receptores de quimiocina se conocen los derivados de urea aromáticos (J. Biol. Chem., 1998, 273, 10095-10098), los derivados de la benzodiazepina (Publicación de Patente Japonesa no examinada, No. 9-249570), los derivados de ciclám (Nat. Med., 1998, 4, 72-77), los derivados de espiro-piperidina (WO98/25604, 25605), los derivados de acridina (WO98/30218), los derivados de xanteno

(WO98/04554), los derivados de haloperidol (J. Biol. Chem. 1998, 273, 15687-15692, WO98/24325, 02151), el compuesto tipo benzazocina (Publicación de Patente Japonesa no examinada No. 9-25572), los derivados de benzimidazol (WO98/06703), los derivados de piperazina y diazepina (WO97/44329), los derivados de piperidina 3 - disustituida (Publicación de Patente Japonesa no examinada No. 9-249566), los derivados de piperidina 4-sustituida (WO99/04794), los derivados de pirrolidina sustituida (WO99/09984, WO99/38514), etc. Sin embargo, hasta ahora no se ha dado cuenta de que se haya desarrollado un antagonista del CCR5 como un agente terapéutico del SIDA.

[0004]

[Problemas a resolver por medio de la invención]

A fin de investigar una droga anti-SIDA que tenga una actividad antagónica al CCR5, es necesario clonar un gen del CCR5 a partir del tejido humano derivado de la biblioteca de cDNA, ligar dicho gen con un vector para la expresión en las células animales, introducir dicho gen en células animales y obtener células que expresen el CCR5. Además, utilizando este transformante, es necesario explorar selectivamente un compuesto que inhiba en gran medida el enlace del RANTES de la quimiocina CC, un ligando natural, con el CCR5 (que antagoniza en gran medida al CCR5). Sin embargo, hasta la fecha no se informó de un compuesto con bajo contenido molecular que tenga una actividad antagónica del CCR5.

(donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, R^2 es un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, o R^1 y R^2 pueden combinarse entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; A es N o N^+-R^5 . Y^- (R^5 es un grupo de hidrocarburos; Y^- es un contraanión); R^3 es un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; n es 0 ó 1; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido, un grupo alcoxi que puede ser sustituido, un grupo ariloxi que puede ser sustituido o un grupo amino que puede ser sustituido, E es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por uno o más grupos(s) distinto(s) de oxo; G^1 es un enlace, CO o SO_2 ; G^2 es CO, SO_2 , $NHCO$, $CONH$ u OCO ; J es metina o un átomo de nitrógeno; y cada uno de Q y R es un enlace o un hidrocarburo alifático C_{1-3} divalente que puede ser sustituido; con la condición de que J sea metina cuando G^2 es OCO , que Q o R -uno de ellos- no sea un enlace cuando el otro es un enlace y que cada uno de los siguientes, Q y R, no esté sustituido por uno o más grupo(s) oxo cuando G^1 es un enlace) o una sal del mismo.

(2) Un compuesto como se indica en el punto anterior (1), donde R^1 y R^2 pueden combinarse entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

(3) Un compuesto como se indica en el punto anterior (1), donde R^3 es un grupo fenilo que puede estar sustituido;

(4) Un compuesto como se indica en el punto anterior (1), donde E es trimetileno;

(5) Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde G^2 es CO o NHCO;

(6) Un compuesto como se indica en el punto anterior (1), donde J es metina;

(7) Un compuesto como se indica en el punto anterior (1), donde G^1 es CO o SO_2 ;

(8) Un compuesto como se indica en el punto anterior (1), donde R^4 es un alquilo C_{1-3} .

(9) Un profármaco de un compuesto o una sal del mismo tal como se reivindica en el punto anterior (1).

(10) Una composición farmacéutica que contiene un compuesto o una sal del mismo como se indica en el punto anterior (1) o un profármaco del mismo;

[0006]

(11) Una composición farmacéutica como se indica en el punto anterior (10), la cual es un antagonista del receptor de la quimiocina;

(12) Una composición farmacéutica como se indica en el punto anterior (10), la cual es un antagonista del CCR5;

(13) Una composición como se indica en el punto anterior (10), la cual está destinada al tratamiento o la profilaxis de la enfermedad infecciosa por el VIH;

(14) Una composición como se indica en el punto anterior (10), la cual está destinada al tratamiento o la profilaxis del SIDA;

(15) Una composición como se indica en el punto anterior (10), la cual está destinada a la prevención de la progresión del SIDA;

(16) Una composición como se indica en el punto anterior (13), la cual se usa en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa;

(17) Una composición como se indica en el punto anterior (16), donde el inhibidor de la transcriptasa inversa es zidovudina, didanosina,

zalcitabina, lamivudina, stavudina, abacavir, nevirapina, delavirdina o efavirenz;

(18) Una composición como se indica en el punto anterior (16), donde el inhibidor de la proteasa es saquinavir, ritonavir, indinavir o nelfinavir;

(19) Un método para producir un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

[fórmula 10]



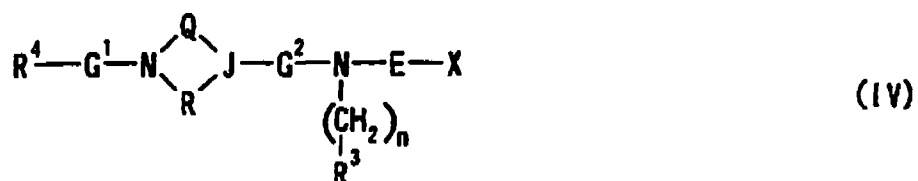
(donde cada símbolo tiene el significado indicado anteriormente) o una sal del mismo con un compuesto de la fórmula:

[fórmula 11]



(donde R^6 es un grupo carboxilo, o un grupo de ácido sulfónico o una sal del mismo o un derivado reactivo del mismo, y los demás símbolos tienen los significados indicados anteriormente) o una sal del mismo; y

(20) Un método para producir un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:
[fórmula 12]



(donde x es un grupo de salida, y los demás símbolos tienen los significados indicados anteriormente) o una sal del mismo con un compuesto de la fórmula:

[fórmula 13]



(donde cada símbolo tiene el significado indicado anteriormente) o una sal del mismo o un compuesto de la fórmula:

[fórmula 14]



(donde cada símbolo tiene el significado indicado anteriormente).

[0007]

Los ejemplos de un grupo de hidrocarburos en el "grupo de hidrocarburos opcionalmente sustituido" representado por R^1 incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos alifáticos, un grupo de hidrocarburos alicíclicos y un grupo arilo, etc. Entre ellos, se prefiere un grupo de hidrocarburos alifáticos y un grupo de hidrocarburos alicíclicos.

Los ejemplos del "grupo de hidrocarburos alifáticos" incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos alifáticos de cadena recta o ramificada, como un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, etc.

Los ejemplos del grupo alquilo incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-10} (preferentemente un alquilo C_{1-6} , etc.) como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, n-heptilo, 1-metilheptilo, 1-etilhexilo, n-octilo, 1-metil-heptilo, nonilo, etc.

Los ejemplos del grupo alquenilo incluyen, por ejemplo, un grupo alquenilo C_{2-6} como vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metil-alilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, etc.

Los ejemplos del grupo alquinilo incluyen, por ejemplo, un grupo alquinilo C_{2-6} como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc.

[0008]

Los ejemplos del "grupo de hidrocarburos alicíclicos" incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos alicíclicos saturados o insaturados como un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalcandienilo, etc.

Los ejemplos del "grupo cicloalquilo" incluyen, por ejemplo, un cicloalquilo C_{3-9} (preferentemente un cicloalquilo C_{3-8}) como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclounonilo, etc., y un anillo fusionado como 1-indanilo, 2-indanilo, etc.

Los ejemplos del "grupo cicloalquenilo" incluyen, por ejemplo, un grupo cicloalquenilo C_{3-6} como 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 1-ciclobuten-1-ilo, 1-ciclopenten-1-ilo, etc.

Los ejemplos del "grupo cicloalcandienilo", por ejemplo, un grupo cicloalcandienilo C_{4-6} como 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, 2,5-ciclohexadien-1-ilo, etc.

Los ejemplos del "grupo arilo" ejemplificados por el grupo de hidrocarburos incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o fusionados. Entre otros, se prefiere un grupo arilo C_{6-14} como fenilo, naftilo, antrilo, fenatrilo, acenaftilenilo, 4-indanilo, 5-indanilo, etc. En particular, se prefieren fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.

[0009]

Los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" en el "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" representado por R^1 incluyen un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros), saturado o insaturado (preferentemente saturado) no aromático (grupo heterocíclico alicíclico) como oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, etc.

Los ejemplos del sustituyente del "grupo de hidrocarburos opcionalmente sustituido" y del "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" representado por R^1 incluyen un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo o grupo alquenilo opcionalmente sustituidos, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo imidoilo opcionalmente sustituido, un grupo amidino opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo tiol opcionalmente sustituido, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc., preferentemente, cloro, bromo, etc.), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo derivado de un ácido sulfónico, un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico, etc.

El "grupo de hidrocarburos opcionalmente sustituido" y el "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" puede tener 1 a 5 sustituyentes tal como se describió más arriba (preferentemente, 1 a 3 sustituyentes) en cualquier posición posible.

Los ejemplos del grupo arilo en el "grupo arilo opcionalmente sustituido" como el sustituyente incluyen un grupo arilo C_{6-14} como fenilo, naftilo, antrilo, fenatrilo, acenaftilenilo, etc. Los grupos arilo mencionados pueden tener 1 ó 2 sustituyentes en cualquier posición posible.

Los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-6} como metoxi, etoxi, propoxi, etc., un grupo alcoxi C_{1-4} sustituido por halógeno como fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 3,3-difluoropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, etc.), un ariloxi que puede ser sustituido (por ejemplo, fenoxi, 4-fluorofenoxi, 2-carbamoilfenoxi, etc.), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido (un grupo alquilo C_{1-6} insustituido como metilo, etilo, propilo, etc., un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por halógeno como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 3,3-difluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, etc., N-(2,4-diclorofenil)-N-(1-acetilpiperidin-4-ilo, etc.), un cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), un grupo amino, un amino monosustituido (por ejemplo, carbamoilamino, metilsulfonilamino, metilamino, etilaminopropilamino, etc.), amino disustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-metilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino, etc.), un grupo carbamoilo que puede ser sustituido por un alquilo C_{1-6} (por ejemplo, butilcarbamoilo, etc.), formilo, un grupo alcanilo C_{2-6} (por ejemplo, un alcanilo C_{2-6} como acetilo, propionilo, butirilo, etc.), un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.), un aril C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, benzoilo, naftoilo, etc.), un aralquil C_{7-13} -carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, naftilmetilcarbonilo, etc.), un grupo hidroxilo, un alcaniloxi (un alcaniloxi C_{2-5} como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, etc.), un aralquil C_{7-13} -

carboniloxi (por ejemplo, bencilcarboniloxi, etc.), un grupo nitro, un grupo sulfamoilo que puede ser sustituido (por ejemplo, un grupo sulfamoilo insustituido, metilsulfamoilo, etc.), un grupo ariltio que puede ser sustituido (por ejemplo, feniltio, 4-metilfeniltio, etc.), -N=N-fenilo, un grupo ciano, un grupo amidino, un grupo carboxilo que puede ser esterificado (grupo carboxilo libre, y un alcoxi C₁₋₄-carbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, etc.), un alquil C₁₋₆-tio, un alquil C₁₋₆-sulfinilo, un alquil C₁₋₆-sulfonilo, un aril C₆₋₁₄-tio, un aril C₆₋₁₄-sulfinilo, un aril C₆₋₁₄-sulfonilo, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido (por ejemplo, piridilo, tienilo, tetrazolilo, morfolinilo, oxazolilo, etc. y aquéllos tal como se mencionan más abajo para la definición del grupo heterocíclico que puede ser sustituido, indicado como R³), etc.

[0010]

Los ejemplos del grupo cicloalquilo en el “grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido” como el sustituyente incluyen un grupo cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. Dichos grupos cicloalquilo tienen el mismo tipo y número de sustituyentes que el “grupo arilo opcionalmente sustituido” descrito anteriormente.

Los ejemplos del grupo cicloalquenilo en el “grupo cicloalquenilo opcionalmente sustituido” como el sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo cicloalquenilo C₃₋₆ como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo,

ciclohexenilo, etc. Dichos grupos cicloalquenilo pueden tener el mismo tipo y número de sustituyentes que el “grupo arilo opcionalmente sustituido” descripto anteriormente.

Los ejemplos del grupo alquilo en el “grupo alquilo opcionalmente sustituido” como el sustituyente incluyen, por ejemplo, un alquilo C_{1-6} etc. como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilpropilo, etc. Estos grupos alquilo pueden tener el mismo tipo y número de sustituyentes que el “grupo arilo opcionalmente sustituido” descripto anteriormente.

Los ejemplos del grupo alquenilo en el “grupo alquenilo opcionalmente sustituido” como el sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alquenilo C_{2-6} como vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metilalilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, etc. Dichos grupos alquenilo pueden tener el mismo tipo y número de sustituyentes que el “grupo arilo opcionalmente sustituido” descripto anteriormente.

[0011]

Los ejemplos del grupo alquinilo en el "grupo alquinilo opcionalmente sustituido" como el sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alquinilo C_{2-6} como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc. Dichos grupos alquinilo pueden tener el mismo tipo y número de sustituyentes que el "grupo arilo opcionalmente sustituido" descrito anteriormente.

Los ejemplos del grupo heterocíclico en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" como el sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado (un grupo heterocíclico alicíclico) etc., que contiene, además de átomos de carbono, por lo menos un heteroátomo (preferentemente 1 a 4 heteroátomos, más preferentemente 1 a 2 heteroátomos) que consiste en 1 a 3 tipos de heteroátomos (preferentemente 1 a 2 tipos de heteroátomos) seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, etc.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen un grupo heterocíclico monocíclico aromático como un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 a 6 miembros (por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo,

pirazinilo, triazinilo, etc.); un grupo heterocíclico aromático fusionado como un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzindazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzoisooxazolilo, benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo, etc.); etc., preferentemente, un grupo heterocíclico que consiste en el grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros descrito anteriormente, fusionado con un anillo de benceno o un grupo heterocíclico que consiste en el grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros descrito anteriormente, fusionado con un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros descrito anteriormente igual o diferente, etc.

[0012]

Los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen un grupo heterocíclico no aromático (grupo heterocíclico alicíclico) de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) saturado o insaturado

(preferentemente saturado) como oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, etc.

Los ejemplos del sustituyente del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" como el sustituyente incluyen un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, etc.), un grupo acilo (por ejemplo, un grupo alcanilo C_{1-6} como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, etc., un arilcarbonilo como benzoilo, etc., un sulfonilo sustituido como aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, etc.), un alquilo inferior sustituido por un halógeno (por ejemplo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, etc.), etc.

Los ejemplos del sustituyente en el "grupo amino opcionalmente sustituido", el "grupo imidoilo opcionalmente sustituido", el "grupo amidino opcionalmente sustituido", el "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" y el "grupo tiol opcionalmente sustituido" como el sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, fenilo, 4-metilfenilo, etc.), un grupo acilo (alcanilo C_{1-6}) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, etc.), benzoilo, alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, para-toluensulfonilo, etc.), etc., un alcoxi C_{1-6} -carbonilo opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometoxicarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo, triclorometoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, etc.), etc. Además, el

“grupo amino” en el “grupo amino opcionalmente sustituido” como el sustituyente puede ser sustituido por un grupo imidoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquil C_{1-6} imidoilo, formimidoilo, amidino, etc.), etc. y dos sustituyentes del “grupo amino” pueden formar un grupo amino cíclico junto con un átomo de nitrógeno.

Los ejemplos de dicho grupo amino cíclico mencionado incluyen, por ejemplo, un grupo amino cíclico de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 a 6 miembros) como 1-azetidino, 1-pirrolidino, piperidino, morfolino, 1-piperazino y 1-piperazino que en la posición 4 pueden tener un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo C_{7-10} como bencilo, fenetilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo C_6-10 como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.), etc.

[0013]

Los ejemplos del “grupo carbamoilo opcionalmente sustituido” incluyen carbamoilo insustituido, un grupo carbamoilo N-monosustituido y un grupo carbamoilo N,N-disustituido.

El “grupo carbamoilo N-monosustituido” es un grupo carbamoilo que tiene un sustituyente en el átomo de nitrógeno y dicho sustituyente incluye, por ejemplo, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6}

como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo C_{6-10} como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.), un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo C_{7-10} , preferentemente un fenil-alquilo C_{1-4} como bencilo, fenetilo, etc.), un grupo heterocíclico (por ejemplo, el "grupo heterocíclico" antes mencionado como el sustituyente del "grupo de hidrocarburos opcionalmente sustituido" representado por R^1 , etc. Dicho grupo alquilo inferior mencionado, el grupo cicloalquilo, el grupo arilo, el grupo aralquilo y el grupo heterocíclico pueden tener un sustituyente, y los ejemplos del sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo hidroxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido [dicho grupo amino mencionado puede tener 1 a 2 sustituyentes (por ejemplo, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo acilo (por ejemplo, un grupo alcanilo C_{1-6} como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, etc., benzoilo, etc.), etc.)], un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), etc. Dicho grupo alquilo inferior incluye, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc. y se prefiere, en particular, metilo, etilo, etc. Dicho grupo alcoxi inferior incluye, por

ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-6} como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, etc. y se prefiere, en particular, metoxi, etoxi, etc. El grupo alquilo inferior, el grupo cicloalquilo, el grupo arilo, el grupo aralquilo y el grupo heterocíclico antes descriptos pueden tener 1 ó 2 a 3 (preferentemente 1 ó 2) sustituyentes. Cuando estos grupos tienen 2 ó 3 sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0014]

El "grupo carbamoilo N,N-disustituido" es un grupo carbamoilo que tiene dos sustituyentes en el átomo de nitrógeno. Los ejemplos de uno de los sustituyentes incluyen los mismos del "grupo carbamoilo N-monosustituido" antes descriptos, y los ejemplos del otro sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), un grupo aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc.), preferentemente un grupo fenil-alquilo C_{1-4} , etc.), etc. Además, dos sustituyentes del "grupo carbamoilo N,N-disustituido" pueden formar un grupo amino-carbamoilo cíclico junto con un átomo de nitrógeno.

Los ejemplos de dicho grupo amino-carbamoilo cíclico incluyen, por ejemplo, un grupo amino-carbamoilo cíclico de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 a 6 miembros) como 1-azetidilcarbonilo, 1-

pirrolidinilcarbonilo, piperidinocarbonilo, morfolinilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo y 1-piperazinilcarbonil que en la posición 4 pueden tener un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo C_{7-10} como bencilo, fenetilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo C_{6-10} como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.), etc.

Los ejemplos del sustituyente en el "grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen el mismo sustituyente que en el "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" descripto anteriormente.

[0015]

Los ejemplos del "grupo carboxilo opcionalmente esterificado" en la presente especificación incluyen un grupo carboxilo libre así como un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo aralquilo oxycarbonilo, etc.

Los ejemplos del "grupo alcoxycarbonilo inferior" incluyen, por ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo, isopentiloxycarbonilo, neopentiloxycarbonilo, etc. Entre

otros, se prefiere un grupo alcoxi C_{1-3} -carbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, etc.

Los ejemplos del "grupo ariloxycarbonilo" incluyen, por ejemplo, un grupo ariloxi C_{7-12} -carbonilo como fenoxycarbonilo, 1-naftoxycarbonilo, 2-naftoxycarbonilo, etc.

Los ejemplos del "grupo aralquiloxy-carbonilo" incluyen, por ejemplo, un grupo aralquiloxy C_{7-10} -carbonilo, etc. (preferentemente, un aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-4} -carbonilo, etc.) como benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo, etc.

El "grupo ariloxycarbonilo" y el "grupo aralquiloxy-carbonilo" mencionados pueden ser sustituidos. Los ejemplos del sustituyente incluyen el mismo tipo y número de sustituyentes del grupo arilo y grupo aralquilo como el sustituyente para el grupo carbamoilo N-monosustituido descrito con anterioridad.

Los ejemplos del "grupo acilo derivado de un ácido sulfónico" como el sustituyente incluyen un grupo sulfonilo que tiene un sustituyente cuyo "grupo carbamoilo N-monosustituido" antes descrito tiene en el átomo de nitrógeno, etc., preferentemente un alquil C_{1-6} -sulfonilo como metansulfonilo, etansulfonilo, etc.

[0016]

Los ejemplos del "grupo acilo derivado de un ácido carboxílico" como el sustituyente incluyen un grupo carbonilo que tiene un átomo de hidrógeno o un sustituyente cuyo "grupo carbamoilo N-monosustituido" antes descrito tiene en el átomo de nitrógeno, etc., preferentemente, un grupo alcanoilo C_{1-6} como formilo, acetilo, trifluoroacetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, etc., benzoilo, etc.

Los ejemplos de cada "grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido" y "grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido" indicados como R^2 incluyen los mismos que aquéllos indicados en R^1 . Entre ellos, se prefieren un alquilo C_{2-6} que puede ser sustituido y un cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido.

Cuando R^1 y R^2 se enlazan entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un anillo, el anillo contiene un átomo de nitrógeno, y además puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

Los ejemplos del anillo incluyen, por ejemplo, un grupo amino cíclico como un anillo monocíclico como azetidinilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, homopiperidinilo, heptametenimino, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, etc., como un anillo fusionado como 2-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolilo, 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzoazepin-3-ilo, etc., como un anillo espiro como inden-1-espiro-4'-piperidin-1'-ilo, etc. El grupo amino cíclico puede tener 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1 a 3 sustituyentes en posiciones convenientes en el anillo.

Los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un átomo de halógeno y un grupo representado por la fórmula: $-YR^a$, donde R^a es un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido, e Y es un enlace (un enlace simple), $-CR^bR^c-$, $-COO-$, $-CO-$, $-CR^b(OH)-$, $-CR^bR^c-S-$, $-CR^bR^c-SO_2-$, $-CO-NR^b-$, $-CS-NR^b-$, $-CO-S-$, $-CS-S-$, $-CO-NR^b-CO-NR^c-$, $-C(=NH)-NR^b-$, $-NR^b-$, NR^b-CO- , $-NR^b-CS-$, $-NR^b-CO-NR^c-$, $-NR^b-CS-NR^c-$, $-NR^b-CO-O-$, $-NR^b-CS-O-$, $-NR^b-CO-S-$, $-NR^b-CS-S-$, $-NR^b-C(=NH)-NR^c-$, $-NR^b-SO_2-$, $-NR^b-NR^c-$, $-O-$, $-O-CO-$, $-O-CS-$, $-O-CO-O-$, $-O-CO-NR^b-$, $-O-C(=NH)-NR^b-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2-NR^b-$, $-S-CO-$, $-S-CS-$, $-S-CO-NR^b-$, $-S-CS-NR^b$ y $-S-C(=NH)-NR^b-$ (donde cada uno de R^b y R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede ser sustituido, un grupo alquenilo que puede ser sustituido, un grupo alquinilo que puede ser sustituido, un grupo arilo que puede ser sustituido, un grupo cicloalquilo que puede ser sustituido, un grupo cicloalquenilo que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido, un grupo acilo derivado de ácido sulfónico, un grupo acilo derivado de ácido carboxílico, etc. Las definiciones son las mismas que aquéllas indicadas en R^1).

Los ejemplos del grupo de hidrocarburos en el "grupo de hidrocarburos opcionalmente sustituido" representado por R^a incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos alifáticos, un grupo de hidrocarburos alicíclicos y un grupo arilo, etc. Los ejemplos del grupo de hidrocarburos

alifáticos, el grupo de hidrocarburos alicíclicos y el grupo arilo incluyen aquéllos descritos para R^1 .

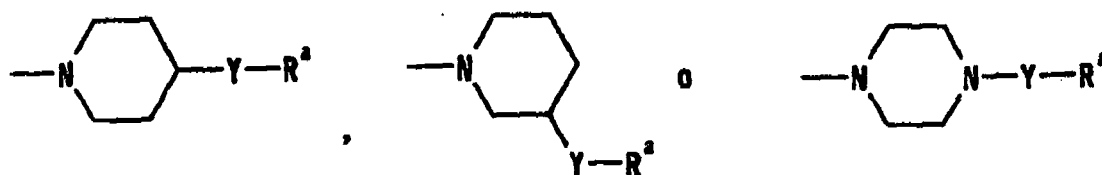
Los ejemplos del sustituyente del "grupo de hidrocarburos opcionalmente sustituido" incluyen el mismo sustituyente de aquéllos descritos anteriormente en el "grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido", representado por R^1 .

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" en el "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" incluyen el mismo grupo heterocíclico que aquéllos del "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" mencionado más abajo representado por R^3 .

Los ejemplos del "sustituyente" en el "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" incluyen el mismo sustituyente que aquéllos del grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido representado por R^1 .

Se prefiere enlazar a R^1 y R^2 entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo que puede ser sustituido. Más preferentemente, NR^1R^2 es un grupo representado por la fórmula:

[fórmula 15]



(donde Y y R^a tienen los significados indicados arriba). Precedentemente, mientras Y y R^a tienen los significados indicados arriba, R^a es más preferentemente un grupo arilo que puede ser sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido.

[0017]

Los ejemplos de un grupo de hidrocarburos cíclicos en "un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido" representado por R^3 incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos alicíclicos, un grupo arilo, etc.

Los ejemplos del "grupo de hidrocarburos alicíclico" incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos alicíclicos saturados o insaturados como un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalcandienilo, etc., preferentemente un grupo cicloalquilo.

Los ejemplos del "grupo cicloalquilo" incluyen, por ejemplo, un cicloalquilo C_{3-9} , (preferentemente un cicloalquilo C_{3-8} , etc.) como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclounonilo, etc., y un anillo fusionado como 1-indanilo, 2-indanilo, etc.

Los ejemplos del "grupo cicloalquenilo" incluyen, por ejemplo, un grupo cicloalquenilo C_{3-6} como 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 1-ciclobuten-1-ilo, 1-ciclopenten-1-ilo, etc.

Los ejemplos del "grupo cicloalcandienilo" incluyen, por ejemplo, un grupo cicloalcandienilo C_{4-6} como 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, 2,5-ciclohexadien-1-ilo, etc.

Los ejemplos del "grupo arilo" ejemplificados por el grupo de hidrocarburos cíclicos incluyen, por ejemplo, un grupo de hidrocarburos monocíclicos o aromáticos fusionados. Entre ellos, se prefiere un grupo arilo C_{6-14} como fenilo, naftilo, antrilo, fenatrilo, acenaftilo, etc. En particular, se prefiere fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.

Los ejemplos del sustituyente en "un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido" representado por R^3 incluyen el mismo sustituyente que aquéllos descritos previamente en el "grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido" para R^1 . El sustituyente es preferentemente, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo fenilo que puede ser sustituido por un alquilo C_{1-6} como un grupo tolilo, etc., un grupo naftilo, etc., son preferibles cuando el grupo de hidrocarburos cíclicos es un grupo de hidrocarburos alicíclicos, y es preferentemente, por ejemplo, un átomo de

halógeno como un átomo de cloro, un átomo de flúor, cuando el grupo de hidrocarburos cíclicos es un grupo arilo.

Los ejemplos del grupo heterocíclico en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por R^1 incluyen, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado (un grupo heterocíclico alicíclico) etc., que contiene, además de átomos de carbono, por lo menos un heteroátomo (preferentemente 1 a 4 heteroátomos, más preferentemente 1 a 2 heteroátomos) consistiendo en 1 a 3 tipos de heteroátomos (preferentemente 1 a 2 tipos de heteroátomos) seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, etc.

[0018]

Los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen un grupo heterocíclico monocíclico aromático como un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 a 6 miembros, etc. (por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc.); un grupo heterocíclico aromático fusionado como un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo,

1H-indazolilo, benzindazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzoisooxazolilo, benzotiazolilo, benzopiraniilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo, etc.); etc., preferentemente, un grupo heterocíclico que consiste en el grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros antes mencionado fusionado con un anillo de benceno o un grupo heterocíclico que consiste en el grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros antes mencionado fusionado con un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros antes mencionado igual o diferente, etc.

[0019]

Los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen un grupo heterocíclico no aromático (grupo heterocíclico alicíclico) de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) saturado o insaturado (preferentemente saturado) como oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, etc.

Los ejemplos del sustituyente en el "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" representado por R^3 incluyen el mismo sustituyente como aquéllos del "grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido" descriptos anteriormente representado por R^1 . R^3 es preferentemente un grupo fenilo que puede ser sustituido.

Los ejemplos del "grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido" representado por R^4 incluyen el mismo "grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido" representado por R^1 . Los ejemplos del "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" representado por R^4 incluyen el mismo "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" representado por R^3 .

Los ejemplos del grupo alcoxi en el "grupo alcoxi que puede ser sustituido" representado por R^4 preferentemente incluyen, por ejemplo, un alcoxi C_{1-6} como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, etc.

Los ejemplos del sustituyente en el "grupo alcoxi que puede ser sustituido" incluyen, por ejemplo, un grupo cicloalquilo (un grupo cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), un grupo arilo (un grupo arilo C_{6-10} , etc., por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.), un grupo aralquilo (un grupo aralquilo C_{7-10} , preferentemente un grupo fenil-alquilo C_{1-4} , etc., por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc.), un grupo heterocíclico (por ejemplo, un grupo heterocíclico mencionado como el sustituyente del "grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido")

representado por R^1). Cada uno del grupo alquilo inferior, el grupo cicloalquilo, el grupo arilo, el grupo aralquilo y el grupo heterocíclico puede ser sustituido.

Los ejemplos del sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo hidroxilo, un grupo amino que puede ser sustituido [el grupo amino puede tener 1 a 5 sustituyentes, por ejemplo, por un grupo alquilo inferior (un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo acilo (alcanoilo C_{1-6} como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, etc., benzoilo, etc.)], un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo etc.), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior (que puede tener 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.)), un grupo alcoxi inferior (que puede tener 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo etc.)), etc.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior incluyen un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc., y se prefieren en particular metilo, etilo, etc.

Los ejemplos del grupo alcoxi inferior incluyen, por ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-6} como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, etc., y se prefieren en particular metoxi, etoxi, etc. El grupo alcoxi inferior descrito anteriormente puede tener 1 ó 2

a 3 (preferentemente 1 ó 2) sustituyentes. Cuando el grupo alcoxi tiene 2 ó 3 sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0020]

Los ejemplos del grupo arilo en el "grupo ariloxi que puede ser sustituido" representado por R^4 preferentemente incluyen, por ejemplo, un grupo arilo C_{6-14} como fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo, etc.

Los ejemplos del sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-6} como metoxi, etoxi, propoxi, etc.), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, etc.), un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amidino, etc. El grupo ariloxi puede tener 1 ó 2 seleccionados de estos sustituyentes en cualquier posición posible.

Los ejemplos del sustituyente en el "grupo amino que puede ser sustituido" representado por R^4 preferentemente incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo acilo (alcanoilo C_{1-6} (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, etc.), benzoilo, etc.), un alcoxi C_{1-6} -carbonilo que puede ser halogenado (por ejemplo, trifluorometoxicarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo, triclorometoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, etc.), etc. Además, el

“grupo amino” en el “grupo amino opcionalmente sustituido” como el sustituyente puede ser sustituido con un grupo imidoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquil C_{1-6} -imidoilo, formimidoilo, amidino, etc.), etc. y dos sustituyentes del “grupo amino” pueden formar un grupo amino cíclico con un átomo de nitrógeno.

Los ejemplos de dicho grupo amino cíclico incluyen, por ejemplo, un grupo amino cíclico de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 a 6 miembros) como 1-azetidino, 1-pirrolidino, piperidino, morfolino, 1-piperazino y 1-piperazino que en la posición 4 puede tener un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo C_{7-10} como bencilo, fenetilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo C_{6-10} como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.), etc. R^4 es preferentemente un alquilo C_{1-3} .

Los ejemplos del grupo de hidrocarburos representado por R^5 incluyen el mismo sustituyente que aquéllos descritos anteriormente en el “grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido” representado por R^1 . Los ejemplos preferidos del grupo de hidrocarburos incluyen un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, etc.

Los ejemplos del contraanión representado por Y^- incluyen, por ejemplo, Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $CH_3SO_3^-$, etc.

Los ejemplos del grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes en el grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E incluyen, por ejemplo, un alquileo C_{1-6} como metileno, etileno, etc., un alquinileno C_{2-6} como etenileno, etc., y entre ellos, es más preferible un alquileo C_{2-5} y el más preferible es trimetileno.

[0021]

El sustituyente del grupo de hidrocarburos divalentes puede ser un sustituyente distinto de un grupo oxo, y los ejemplos del sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo que puede ser sustituido, un grupo arilo que puede ser sustituido, un grupo cicloalquilo que puede ser sustituido, un grupo cicloalquenilo que puede ser sustituido, un grupo carboxilo que puede ser esterificado, un grupo carbamoilo que puede ser sustituido, un grupo tiocarbamoilo que puede ser sustituido, un grupo amino que puede ser sustituido, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido, un grupo tiol (o sea, un grupo mercapto) que puede ser sustituido, un grupo acilo derivado de ácido carboxílico, un grupo acilo derivado de ácido sulfónico, un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.), nitro, ciano, etc. El grupo de hidrocarburos divalentes puede tener 1 a 3 sustituyentes. Cada grupo alquilo que puede ser sustituido, grupo arilo que puede ser sustituido, grupo cicloalquilo que puede ser sustituido, grupo cicloalquenilo que puede ser sustituido, grupo carboxilo que puede ser esterificado, grupo

carbamoilo que puede ser sustituido, grupo tiocarbamoilo que puede ser sustituido, grupo amino que puede ser sustituido, grupo hidroxilo que puede ser sustituido, grupo tiol (o sea, grupo mercapto) que puede ser sustituido, grupo acilo derivado del ácido carboxílico, grupo acilo derivado de ácido sulfónico incluyen aquéllos mencionados como el sustituyente en el "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" de R^3 .

Los ejemplos del grupo de hidrocarburos alifáticos C_{1-3} en el "grupo de hidrocarburos alifáticos C_{1-3} que puede ser sustituido" representado por Q y R incluyen un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que tienen 1 a 3 átomos de carbono en el grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E.

Los ejemplos del sustituyente en el "grupo de hidrocarburos alifáticos C_{1-3} divalentes que puede ser sustituido" representado por Q y R incluyen aquéllos mencionados como el sustituyente en el grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E.

J es metina o un átomo de nitrógeno, y se prefiere metina.

G^1 es un enlace, CO o SO_2 y se prefiere CO o SO_2 .

G^2 es CO, SO₂, NHCO, CONH u OCO, y entre ellos, se prefieren CO, NHCO y OCO.

Los ejemplos de la sal en el grupo carboxilo o grupo de ácido sulfónico representado por R⁶ incluyen una sal con un metal alcalino como sodio, potasio, litio, etc., una sal con un metal alcalinotérreo como calcio, magnesio, estroncio, etc., una sal con amonio, etc.

Los ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico representado por R⁶ incluyen, por ejemplo, un haluro ácido, una azida ácida, un anhídrido de ácido, un anhídrido de ácido mixto, una amida activa, un éster activo, un tioéster activo, un isocianato, etc.

Los ejemplos del haluro ácido incluyen, por ejemplo, un cloruro de ácido, un bromuro de ácido, etc.; los ejemplos de los anhídridos de ácido mixtos incluyen un anhídrido de ácido monoalquil C₁₋₆-carbónico mixto (por ejemplo, un anhídrido de ácido mixto de un ácido libre y ácido monometilcarbónico, ácido monoetilcarbónico, ácido mono-isopropilcarbónico, ácido mono-isobutilcarbónico, ácido mono-tertbutilcarbónico, ácido mono-bencilcarbónico, ácido mono-(p-nitrobencil)carbónico, ácido mono-alilcarbónico, etc.), un anhídrido de ácido mixto de ácido carboxílico alifático C₁₋₆ (por ejemplo, un anhídrido de ácido mixto de ácido libre y ácido acético, ácido tricloroacético, ácido cianoacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido pivalico, ácido trifluoroacético, ácido

tricloroacético, ácido acetacético, etc.), un anhídrido de ácido mixto de ácido carboxílico aromático C_{7-12} (por ejemplo, un anhídrido de ácido mixto de ácido libre y ácido benzoico, ácido p-toluico, ácido p-clorobenzoico, etc.), un anhídrido de ácido mixto de ácido sulfónico orgánico (por ejemplo, anhídrido de ácido mixto de ácido libre y ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.) etc.; los ejemplos de la amida activa incluyen una amida con un compuesto heterocíclico con contenido de nitrógeno (una amida ácida de un ácido libre y, por ejemplo, pirazol, imidazol, benzotriazol, etc., este compuesto heterocíclico con contenido de nitrógeno puede ser sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, etc.), un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.), un grupo oxo, un grupo tioxo, un grupo alquiltio C_{1-6} (por ejemplo, metiltio, etiltio, etc.), etc.), etc.

[0022]

Como éster activo, se pueden usar todos los ésteres activos en el campo de la síntesis de α -lactama y péptidos. Los ejemplos del éster activo incluyen, por ejemplo, un éster de ácido fosfórico orgánico (por ejemplo, éster de ácido dietoxifosfórico, éster de ácido difenoxifosfórico, etc.), éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, éster de cianometilo, éster de pentaclorofenilo, éster de N-hidroxisuccinimida, éster de N-hidroxiftalimida, éster de 1-hidroxibenzotriazol, éster de 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol, éster de 1-hidroxil-2-piridona, etc.

Los ejemplos del tioéster activo incluyen un éster de ácido con un compuesto de tior heterocíclico aromático (por ejemplo, éster de 2-piridiltiol, éster de 2-benzotiazoliltiol, etc., cuyos heterociclos pueden ser sustituidos con un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, etc.), un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.), un grupo alquil C_{1-6} -tio (por ejemplo, metiltio, etiltio, etc.), etc.).

Los ejemplos del derivado reactivo en el grupo del ácido sulfónico incluyen, por ejemplo, haluro de sulfonilo (por ejemplo, cloruro de sulfonilo, bromuro de sulfonilo, etc.), sulfonilazida, un anhídrido de ácido de los mismos.

Los ejemplos del grupo de salida representado por X incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), un grupo alquilo o arilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo, etansulfonilo, bencensulfonilo, p-toluensulfonilo, etc.), etc.

Los ejemplos de la sal de un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención incluyen una sal de adición ácida como una sal de un ácido inorgánico (por ejemplo, sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido fosfórico, etc.), una sal de un ácido orgánico (por ejemplo, sal de ácido acético, sal de ácido

trifluoroacético, sal de ácido succínico, sal de ácido maleico, sal de ácido fumárico, sal de ácido propiónico, sal de ácido cítrico, sal de ácido tartárico, sal de ácido láctico, sal de ácido oxálico, sal de ácido metansulfónico, sal de ácido p-toluensulfónico, etc.) etc., una sal con una base (por ejemplo, una sal de metal alcalino como una sal de potasio, sal de sodio, sal de litio, etc., una sal de metal alcalinotérreo como sal de calcio, sal de magnesio, etc., sal de amonio, una sal con una base orgánica como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de tert-butil-dimetilamina, sal del dibencil-metilamina, sal de bencil-dimetilamina, sal de N,N-dimetilanilina, sal de piridina, sal de quinolina, etc.).

[0023]

También, el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo puede ser hidratado. Más adelante, el compuesto de la fórmula (I), su sal y su hidrato se designan como Compuesto (I).

El profármaco del compuesto (I) de la presente invención significa un compuesto que se convierte en el Compuesto (I) y que tiene una actividad inhibidora del CCR5 por una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc. *in vivo*.

Los ejemplos del profármaco del Compuesto (I) incluyen un compuesto donde un grupo amino del Compuesto (I) es sustituido con acilo, alquilo, ácido fosfórico (por ejemplo, un compuesto donde un grupo amino

del Compuesto (I) es sustituido con eicosanoilo, alanilo, pentilaminocarbonilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidilmetilo, pivaloilo oximetilo, tert-butilo, etc.); un compuesto donde un grupo hidroxilo del Compuesto (I) es sustituido con un acilo, un alquilo, un grupo de ácido fosfórico, un grupo de ácido bórico (por ejemplo, un compuesto donde un grupo hidroxilo del Compuesto (I) es sustituido con acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo, dimetilaminometilcarbonilo, etc.); un compuesto donde un grupo carboxilo del Compuesto (I) es modificado en un éster, una amida (por ejemplo, un compuesto donde un grupo carboxilo del Compuesto (I) es modificado en éster etílico, éster fenílico, éster carboximetílico, éster dimetilaminometílico, éster pivaloilo oximetílico, éster etoxycarbonilo xetílico, éster ftalidílico, éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico, éster ciclohexilo xycarbonilo etílico, amida metílica, etc.); etc. Este profármaco se puede producir con un método conocido per se a partir del Compuesto (I).

El profármaco del Compuesto (I) puede ser un compuesto que se convierte en el Compuesto (I) bajo condiciones fisiológicas como las descritas en "Pharmaceutical Research and Development", Vol. 7 (Drug Design), páginas 163-198 publicado en 1990 por Hirokawa Publishing Co. (Tokio, Japón).

El profármaco del Compuesto (I) puede ser de distinta entidad o en la forma de cualquier sal posible farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos de estas sales incluyen una sal con una base inorgánica (por ejemplo, un metal alcalino como sodio, potasio, etc. un metal alcalinotérreo como calcio, magnesio, etc.; un metal de transición como cinc, hierro, cobre, etc.; etc.); una base orgánica (por ejemplo, una amina orgánica como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, etc.; un aminoácido básico como arginina, lisina, ornitina, etc.; etc.); etc., cuando dicho compuesto tiene un grupo ácido como un grupo carboxilo, etc.

[0024]

Los ejemplos de dicha sal también incluyen una sal con un ácido inorgánico o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.; un aminoácido ácido como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.; etc., cuando dicho compuesto tiene un grupo básico como un grupo amino, etc.

El profármaco del Compuesto (I) puede ser hidratado o no hidratado.

32x

El Compuesto (I) puede tener uno o varios carbonos asimétricos en la molécula. El compuesto de la presente invención puede tener configuración R o configuración S como los carbonos asimétricos.

El "inferior" en "un grupo alquilo inferior", "un grupo alcoxi inferior", etc., a lo largo de la presente especificación significa onas de cadena recta, ramificada o cíclica que tienen 1 a 6 carbonos mencionados de otro modo.

Entre los compuestos de las fórmulas (II) a (VI), el compuesto que tiene un grupo básico o un grupo ácido puede formar una sal de adición ácida o una sal con una base, respectivamente. Los ejemplos de la sal incluyen aquéllas mencionadas como la sal del compuesto de la fórmula (I). A continuación, el compuesto de cada fórmula y una sal del mismo se designarán como Compuesto (símbolo de la fórmula). Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (II) y una sal del mismo se mencionan simplemente como Compuesto (II).

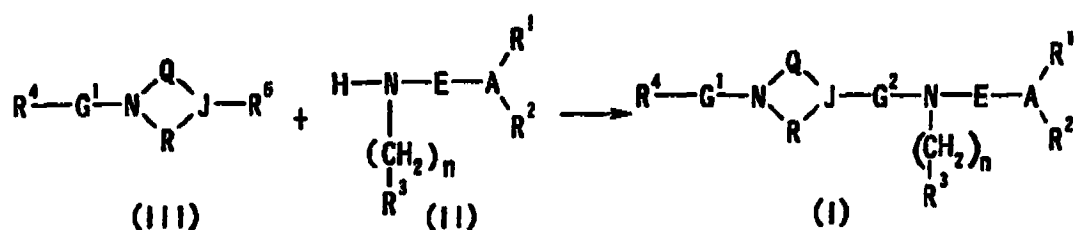
[0025]

El Compuesto (I) puede ser preparado, por ejemplo, por medio de los siguientes métodos:

Producción I

Tal como se indica en la siguiente fórmula, el Compuesto (II) se puede hacer reaccionar con el Compuesto (III) para obtener el Compuesto (I).

[fórmula 16]



(donde cada símbolo tiene el mismo significado que el definido anteriormente).

La reacción se lleva a cabo usualmente en un solvente inerte a la reacción. Los ejemplos del solvente incluyen un éter (por ejemplo, éter etílico, éter diisopropílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), un solvente aromático (por ejemplo, tolueno, clorobenceno, xileno, etc.), acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, metiletilcetona, dimetilsulfóxido (DMSO), agua, etc., o un solvente mixto de los mismos.

Entre ellos, se prefieren acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, etc. La reacción se lleva a cabo usualmente utilizando 1 a 5 equivalentes, preferentemente 1 a 3 equivalentes del Compuesto (II) respecto de 1

equivalente del Compuesto (II). La temperatura de reacción oscila entre -20°C y 50°C , preferentemente entre 0°C y la temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es usualmente de 5 minutos a 100 horas. La reacción puede realizarse lentamente utilizando una base. Como base se puede usar con eficacia una base inorgánica y una base orgánica.

Los ejemplos de la base inorgánica incluyen un hidróxido, un hidruro, un carbonato, un bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo. Entre ellos, se prefieren carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de hidrógeno sódico, carbonato de hidrógeno potásico.

Los ejemplos de la base orgánica incluyen, preferentemente, una amina terciaria como la trietilamina.

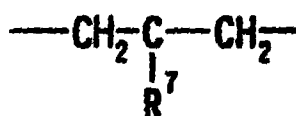
Los ejemplos del derivado reactivo incluyen un anhídrido de ácido, u haluro ácido (por ejemplo, cloruro de ácido, bromuro de ácido), un éster activo, un isocianato, etc. Entre ellos se prefiere un haluro de ácido. La cantidad utilizada de la base es usualmente de 1 a 10 equivalentes, preferentemente de 1 a 3 equivalentes respecto de 1 equivalente del Compuesto (II).

[0026]

La reacción de acilación en la cual se usa un ácido carboxílico, se lleva a cabo en un solvente inerte (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, acetonitrilo) haciendo reaccionar un equivalente del Compuesto (II) con 1 a 1,5 equivalentes de ácido carboxílico en presencia de 1 a 1,5 equivalentes de un agente de condensación deshidratante como diciclohexil-carbodiimida (DCC), etc. La reacción se lleva a cabo usualmente a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas.

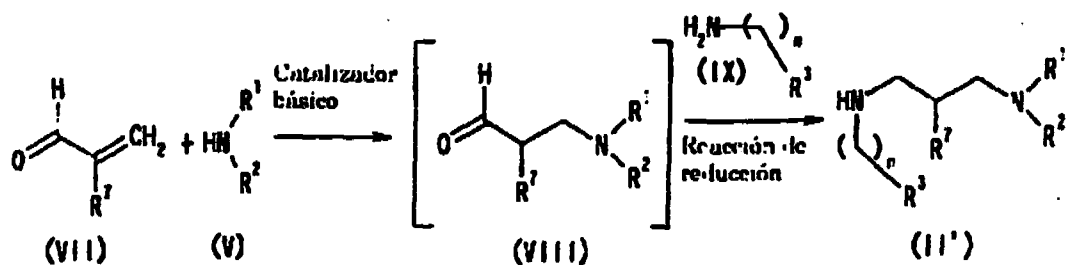
El Compuesto (II) donde el grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E es un grupo de la fórmula:

[fórmula 17]



(donde R^7 es un grupo distinto de un grupo oxo) se puede producir, por ejemplo, por un método descrito en Synthetic Comm., 1991, 20, 3167-3180. Esto significa que el compuesto precedente se puede producir con el siguiente método, aplicando una reacción de adición de aminas o amidas al enlace insaturado.

[fórmula 18]



(donde cada símbolo tiene el mismo significado que se definió anteriormente)

El sustituyente distinto de un grupo oxo representado por R^7 implica aquéllos en el grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que pueden ser sustituidos por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E.

El compuesto se puede producir haciendo reaccionar derivados de acroleína (VII) con el Compuesto (V), seguido de una reacción del compuesto resultante con el Compuesto (IX) bajo una condición de reducción. La reacción del Compuesto (VII) con el Compuesto (V) se lleva a cabo usualmente en un solvente inerte a la reacción en presencia de una base.

Los ejemplos de la base incluyen 1) una base fuerte como hidruro de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio, etc.), una amida de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, amida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, dicitclohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida

de potasio, etc.), un alcóxido inferior de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio, etc.), etc., 2) una base inorgánica como un hidróxido de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario, etc.), un carbonato de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.), un bicarbonato de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de hidrógeno sódico, carbonato de hidrógeno potásico, etc. etc. , 3) una base orgánica, etc., como una amina como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, dimetilaminopiridina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), etc., y como compuesto heterocíclico básico, etc., como piridina, imidazol, 2,6-lutidina, etc.

Los ejemplos del solvente incluyen aquéllos mencionados en la reacción del Compuesto (II) con el Compuesto (III). Estos solventes se pueden usar solos o en combinación. El Compuesto (VIII) se puede obtener en la reacción.

[0027]

Los ejemplos del agente de reducción para la reacción del Compuesto (VIII) con el Compuesto (IX) incluyen borhidruro de sodio, borhidruro de litio, cianoborhidruro de sodio, triacetoxiborhidruro de sodio, etc. La

cantidad utilizada del agente de reducción oscila usualmente entre 1 y 10 equivalentes, preferentemente entre 1 y 4 equivalentes respecto de 1 equivalente del Compuesto (VIII). La temperatura de reacción oscila entre -20° C y 50° C, preferentemente entre 0° C y la temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas.

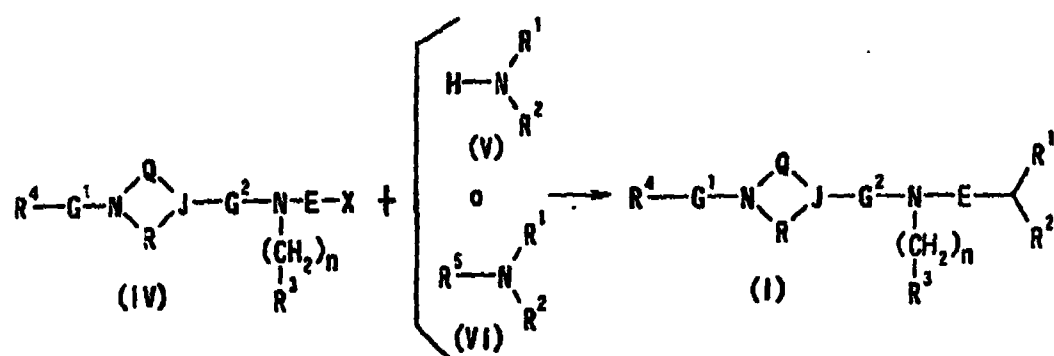
La reducción catalítica se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador metálico como níquel de Raney, óxido de platino, paladio metálico, paladio sobre carbono, etc., en un solvente inerte (por ejemplo, un alcohol como metanol, etanol, isopropanol, t-butanol, etc.), a temperatura ambiente hasta 100° C, bajo una presión de hidrógeno de 1 a 100 atm durante 1 a 48 horas.

El Compuesto (II) usado en este método se puede preparar de una manera similar a la descrita en Chem. Pharm. Bull. 47 (1) 28-36 (1999), Japanese unexamined patent publication No. 56-53654, etc. El Compuesto (III) usado en este método se puede preparar de una manera similar a la descrita en J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1415, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4549, J. Org. Chem., 1956, 21, 1087, etc.

Producción 2

El Compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (IV) con el Compuesto (V) o el Compuesto (VI) tal como se indica más adelante.

[fórmula 19]



(donde cada símbolo tiene el mismo significado al definido anteriormente)

La reacción se puede llevar a cabo de una manera similar a la descrita en Organic Functional Group Preparations vol. 2, (Academic Press, Inc.).

La reacción se lleva a cabo usualmente en un solvente inerte a la reacción. Los ejemplos del solvente incluyen un alcohol, un éter, un hidrocarburo halogenado, un solvente aromático, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, metiletilcetona, dimetilsulfóxido (DMSO), etc. Estos solventes se pueden usar solos o en combinación. Entre ellos, se prefieren acetonitrilo, dimetilformamida, acetona, etanol, etc. La temperatura de reacción va usualmente de la temperatura ambiente a 100° C, preferentemente de la temperatura ambiente a 50° C, y el tiempo de reacción es usualmente de 0,5 a 1 día. En este reacción se agrega usualmente una

base en una cantidad de 1 a 3 equivalentes respecto del Compuesto (IV), pero no es esencial.

Los ejemplos de la base incluyen aquéllos mencionados en la reacción del Compuesto (II) con el Compuesto (III).

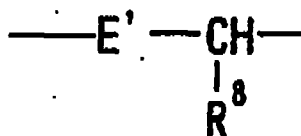
El Compuesto (IV) usado como el compuesto de salida en la reacción se puede preparar a partir del Compuesto (III) de una manera convencional conocida.

[0028]

Producción 3

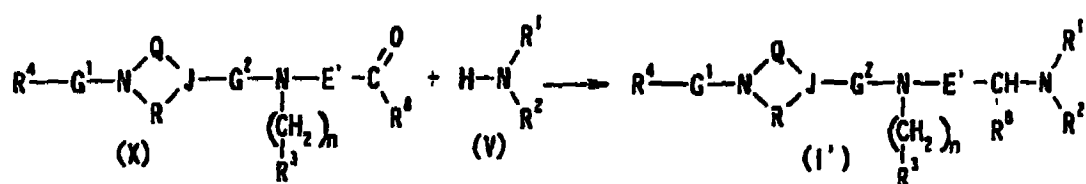
El Compuesto (I) donde E es un grupo de la fórmula:

[fórmula 20]



(donde E' es un grupo que se puede obtener por reducción de un carbono de E, R⁸ es un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos) se puede producir haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (X) con un compuesto representado por la fórmula (V) bajo una condición de reducción tal como se indica a continuación.

[fórmula 21]



(donde cada símbolo tiene el mismo significado que el definido anteriormente)

Un grupo que se puede obtener por reducción de un carbono de E representado por E' es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo y un grupo que se puede obtener por reducción de un carbono de E. El grupo de hidrocarburos representado por R⁸ es el grupo alquilo insustituido, el grupo arilo insustituido, el grupo cicloalquilo insustituido, el grupo cicloalquenilo insustituido entre el grupo alquilo que puede ser sustituido, el grupo arilo que puede ser sustituido, el grupo cicloalquilo que puede ser sustituido, el grupo cicloalquenilo que puede ser sustituido, cada uno de los cuales se menciona como el sustituyente del grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E.

La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el Compuesto (X) con el Compuesto (V) en un solvente apropiado (por ejemplo, agua, un alcohol, un éter, un hidrocarburo halogenado, acetonitrilo, o un solvente

mixto de dos o más de estos solventes, etc.), de ser necesario por adición de una sustancia ácida como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc., en presencia de un compuesto donde se agrega un grupo carboxilo al grupo alquilo (1 a 5 equivalentes, preferentemente de 1 a 1,5 equivalentes) y un agente de reducción. El agente de reducción y la condición de reacción mencionado en la Producción 1 se puede aplicar para esta reacción.

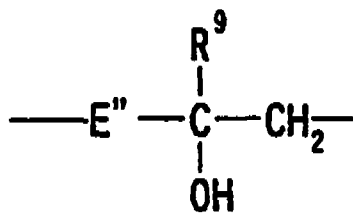
El Compuesto (X) usado como material de partida en la reacción se puede producir a partir del Compuesto (III) por un método convencional conocido.

[0029]

Producción 4

Un compuesto representado por la fórmula (I) donde E es un grupo de la fórmula:

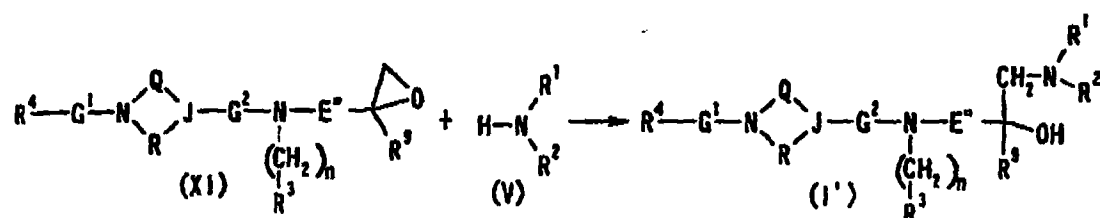
[fórmula 22]



(donde E'' es un grupo que se puede obtener por reducción de dos carbonos de E, y R⁹ es un grupo de hidrocarburos) se puede producir haciendo

reaccionar un compuesto de la fórmula (XI) con un compuesto representado por la fórmula (V).

[fórmula 23]



(donde cada símbolo tiene el mismo significado que el definido anteriormente)

El grupo que se puede obtener por reducción de dos carbonos de E representado por E'' es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo y un grupo que se puede obtener por reducción de dos carbonos de E. Los ejemplos del grupo de hidrocarburos representado por R⁹ incluyen aquéllos mencionados como un grupo de hidrocarburos representado por R⁸.

La reacción se lleva a cabo en ausencia o en presencia de un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen aquéllos mencionados para la reacción del Compuesto (II) y el Compuesto (III). En esta reacción, se usan como catalizadores o para acelerar la reacción el ácido de Lewis como cloruro de cinc anhidro, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de hierro (II) anhidro, cloruro de titanio (IV), cloruro de estaño (IV), cloruro de cobalto, cloruro de

cobre (II), eterato trifluoroborónico, etc., o la base mencionada anteriormente. La temperatura de reacción es usualmente de -40°C a 180°C .

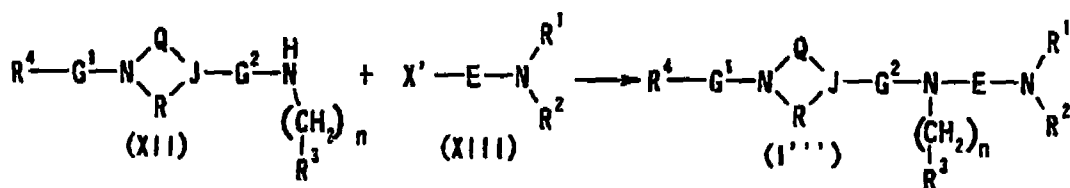
El Compuesto (XI) usado como el compuesto de partida en la reacción se puede producir a partir del Compuesto (III) por un método convencional conocido.

[0030]

Producción 5

El Compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (XII) con el Compuesto (XIII).

[fórmula 24]



(donde X' es un grupo de salida, y los demás símbolos tienen los significados mencionados anteriormente)

Los ejemplos del grupo de salida representado por X' incluyen aquéllos mencionados como el grupo de salida representado por X.

La reacción se lleva a cabo de una manera similar a la de la Producción 2.

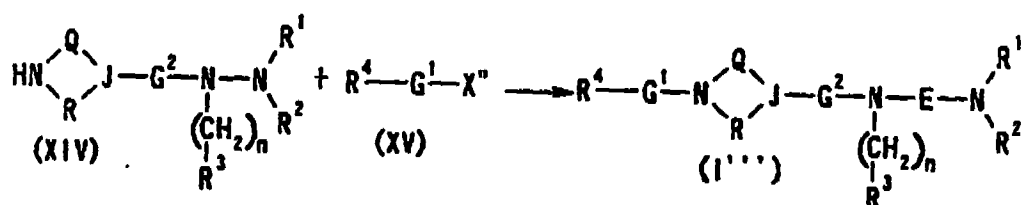
El Compuesto (XIII) usado como el compuesto de salida en la reacción se puede producir a partir del Compuesto (V) por un método convencional conocido.

El Compuesto (XII) usado como el compuesto de salida en la reacción se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (III) con el Compuesto (IV) de una manera similar a la de la Producción 1.

Producción 6

El Compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (XIV) con el Compuesto (XV).

[fórmula 25]



(donde X'' significa un grupo de salida o G^1-X'' significa un grupo carboxílico, un grupo de ácido sulfónico o un derivado reactivo de los mismos, y los demás símbolos tienen los significados indicados anteriormente)

Los ejemplos del derivado reactivo del grupo carboxilo o el grupo de ácido sulfónico representado por la fórmula: G^1-X'' incluyen aquéllos mencionados para R^6 .

La reacción se lleva a cabo de una manera similar a la de la Producción 2. Los ejemplos del grupo de salida incluyen a los mencionados como el grupo de salida representado por X .

El compuesto (I) de la presente invención puede ser utilizado en combinación con otra droga para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por el VIH (en particular, una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención del SIDA). En este caso, estas drogas pueden formularse mezclándolas en forma individual o simultánea con portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes de aceptación farmacéutica, o similares, las cuales pueden ser administradas por vía oral o no oral como una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por el VIH. En el caso de formular estos componentes eficaces en forma individual, mientras que los agentes formulados individualmente pueden administrarse en la forma de su mezcla que se prepara utilizando, por ejemplo, un diluyente al

administrar, los agentes formulados individualmente también pueden administrarse en forma separada o simultánea o a intervalos en el mismo individuo. También están incluidos en la composición farmacéutica de la presente invención un kit para administrar los componentes eficaces formulados individualmente en forma de su mezcla que se prepara utilizando por ejemplo, un diluyente al administrar (por ejemplo, un kit para inyección que comprende dos o más ampollas, cada una de las cuales contiene un componente pulverulento y un diluyente para mezclar y disolver dos o más componentes al administrar, etc.), un kit para administrar los agentes formulados individualmente en forma simultánea o a intervalos en el mismo individuo (por ejemplo, un kit para comprimidos a ser administrados simultáneamente o a intervalos, caracterizado por tener dos o más comprimidos, que contiene un agente cada uno, y porque dichos comprimidos se colocan en una bolsa o en bolsas separadas, y de ser necesario, una columna para describir el momento de administración de cada agente, etc.), etc.

Los ejemplos de otro agente farmacéutico para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por el VIH a ser utilizado en combinación con el compuesto (I) de la presente invención incluyen el inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido como zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, stavudina, abacavir, adefovir, adefovir dipivoxilo, fozivudina tidoxilo, etc.; el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (incluyendo un agente que tiene una actividad antioxidante como immunocal, oltipraz, etc.) como nevirapina, delavirdina, efavirenz,

loviride, immunocal, oltipraz, etc.; inhibidores de la proteasa como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, palinavir, lasinavir, etc.; etc.

[0032]

Como inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido, se prefieren zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, stavudina, etc.; como el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, se prefieren nevirapina, delavirdina, etc.; y como inhibidor de la proteasa, se prefiere saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, etc.

El compuesto (I) de la presente invención puede ser utilizado en combinación con, por ejemplo, antagonista del CXCR4 (siendo CXCR4 un segundo receptor de células T de VIH-1 trópico) como AMD-3100, etc., anticuerpo contra un antígeno de la superficie de VIH-1, vacuna VIH-1, etc., además del inhibidor de la proteasa antes mencionado, el inhibidor de la transcriptasa inversa, etc.

El compuesto (I) de la presente invención tiene una potente actividad antagónica al CCR (en particular, una potente actividad antagónica al CCR5) y por eso puede ser utilizado para el tratamiento o la prevención de varias enfermedades infecciosas por el VIH, por ejemplo el SIDA, en humanos. El compuesto (I) de la presente invención es poco tóxico y se usa en forma segura como antagonista del CCR5 para el tratamiento o la

prevención del SIDA y también para la prevención de la progresión del SIDA.

La dosis diaria del compuesto (I) varía según la condición y el peso del paciente, la vía de administración, etc. La dosis diaria típica por paciente adulto (peso corporal: 50 kg) de administración oral es de aprox. 5 a 1000 mg, preferentemente de aprox. 10 a 600 mg, más preferentemente de aprox. 10 a 300 mg y en particular de aprox. 15 a 150 mg, como ingrediente activo [el compuesto (I)], y el compuesto (I) se administra una vez o 2 a 3 veces por día.

[0033]

Cuando el compuesto (I) se utiliza en combinación con un inhibidor de la transcriptasa inversa y/o un inhibidor de la proteasa, la dosis del inhibidor de la transcriptasa inversa o el inhibidor de la proteasa va, por ejemplo, de aprox. 1/200 a 1/2 ó más de la dosis usual a aprox. 2 a 3 veces o menos de la dosis usual. En caso de que se usen dos o más drogas combinadas, cada dosis de las drogas se ajustará apropiadamente si una droga afecta el metabolismo de la otra, mientras que cada dosis de las drogas cuando se usan combinadas es generalmente la misma que la dosis cuando se usan solas.

La dosis diaria típica del inhibidor de la transcriptasa inversa y el inhibidor de la proteasa es la siguiente:

zidovudina: 100 mg
didanosina : 125 a 200 mg
zalcitabina : 0,75 mg
lamivudina : 150 mg
stavudina : 30 a 40 mg
saquinavir : 600 mg
ritonavi : 600 mg
indinavir : 800 mg
nelfinavir : 750 mg

En el caso del uso combinado del compuesto (I) con un inhibidor de la transcriptasa inversa y/o un inhibidor de la proteasa, las formas de realización preferidas se indican a continuación.

① Una droga que contiene aprox. 10 a 300 mg del compuesto (I) y una droga que contiene aprox. 50 a 200 mg de zidovudina se administraron a un paciente adulto (peso corporal: 50 kg). Cada una de las drogas puede ser administrada al mismo individuo en forma simultánea o a intervalos de 12 horas o menos.

② Una droga que contiene aprox. 10 a 300 mg del compuesto (I) y una droga que contiene aprox. 300 a 1200 mg de saquinavir se administraron a un paciente adulto (peso corporal: 50 kg). Cada una de las

drogas puede ser administrada al mismo individuo en forma simultánea o a intervalos de 12 horas o menos.

[0034]

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

La presente invención se describirá a continuación más detalladamente con los significados de los siguientes Ejemplos, Ejemplos de referencia, Ejemplos de Ensayo y Ejemplos de Formulación, los cuales son meros ejemplos de la presente invención y no son limitativos de la misma.

La siguiente manipulación de genes se lleva a cabo de acuerdo con los métodos descritos en el libro de texto (Maniatis y colaboradores, Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989) o el protocolo adjunto a los reactivos.

En los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos, se utilizó gel de sílice 60 (Merck, 70 a 230 ó 230 a 400 mesh) o alúmina (ICN, básico, actividad III) como relleno para una cromatografía en columna. El punto de fusión se midió utilizando Yanaco MP-J3.

Los espectros $^1\text{H-NMR}$ se midieron utilizando tetrametilsilano (CDCl_3 , DMSO-d_6) o ácido 3-(trimetilsilil)propiónico, sal de sodio-2,2,3,3- d_4 (D_2O) como un estándar interno con un espectrómetro Gemini 200

548

(Varian, 200 MHz). El espectro de masa (APCI-MS) se midió utilizando PlatformII (Micromass).

En los Ejemplos 32 a 48, la HPLC preparativa se realizó bajo la siguiente condición.

Instrumento: sistema de cromatografía combinada (Gilson)

Columna: YMC CombiPrep ODS-A, 50 x 20 mm, S-5 μ m

Eluyente: A) solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, B) solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo 0,00 min (A/B = 90/10), 1,20 min (A/B = 90/10), 4,40 min (A/B 0/100), 5,60 min (A/B = 0/100)

Cantidad inyectada: 500 μ l

Índice de flujo: 25 ml/min:

Detección: UV 220 nm

En los Ejemplos 32 a 48, el análisis de HPLC se llevó a cabo bajo la siguiente condición.

Instrumento: sistema LC-10Avp (Shimadzu)

Columna: CAPCELL PAK C18 UG120, 50 x 2,0 mm, S-3 μ m

Eluyente: A) solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, B) solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo 0,00 min (A/B 90/10), 4,00 min (A/B = 5/95), 5,50 min (A/B = 5/95), 5,51 min (A/B 90/10), 8,00 min (A/B = 90/10)

Índice de flujo: 0,5 ml/min

Detección: UV 220 nm

En los Ejemplos 52 a 64, la HPLC preparativa se llevó a cabo bajo la siguiente condición.

Instrumento: sistema de cromatografía combinada (Gilson)

Columna: YMC CombiPrep ODS-A, 50 x 20 mm, S-5 μ m

Eluyente: A) solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, B) solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo 0,00 min (A/B = 90/10), 1,00 min (A/B = 90/10), 4,00 min (A/B 10/90), 7,00 min (A/B = 10/90)

Cantidad inyectada: 1000 μ l x 2

Índice de flujo: 25 ml/min

Detección: UV 220 nm

En los Ejemplos 52 a 64, el análisis de HPLC se llevó a cabo bajo la siguiente condición.

Instrumento: sistema LCSS-905 (JASCO)

Columna: YMC-Pack ODS-A, 250 x 4,6 mm, S-5 μ m

Eluyente: A) solución de ácido acético al 0,2 % en agua, B) solución de ácido acético al 0,2 % en acetonitrilo 0,00 min (A/B = 30/70), 20,00 min (A/B = 30/70)

Índice de flujo: 0,5 ml/min

Detección: UV 220 nm

[0035]

[Ejemplo]

Ejemplo de referencia 1

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]anilina

A una solución de 4-bencilpiperidina (52,58 g, 300 mmol), DBU (0,449 ml, 3,0 mmol) en THF (600 ml) se agregó por goteo una solución de acroleína (90 %, 18,69 g, 300 mmol) en THF (60 ml) durante un período de 10 minutos a 20° C bajo agitación. Mientras la temperatura de la solución se elevó de 20° C a 10° C, la solución se agitó 1 hora. A la solución se agregaron a 10° C anilina (27,94 g, 300 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (127,16 g, 600 mmol), sucesivamente, y la mezcla se agitó durante 19 horas mientras que la temperatura de la mezcla se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (900 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con éter dietílico (400 ml, 200 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en 2-propanol (400 ml), y a la solución se agregó cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (200 ml) con agitación. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los

precipitados se lavaron con 2-propanol (100 ml x 3), y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (75,66 g, 198 mmol, rendimiento 66 %) como cristales blancos.

Punto de fusión: 217° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,4-1,9 (5H, m), 2,0-2,25 (2H, m), 2,45-2,6 (2H, m), 2,83 (2H, br t, J=11,4 Hz), 3,12 (2H, br t, J=7,2 Hz), 3,29 (2H, br t, J=6,9 Hz), 3,41 (2H, br d, J=12,6 Hz), 7,05-7,5 (10H, m).

Anál. calculado para C₂₁H₂₈N₂ · 2HCl · 0,5 H₂O: C, 64,61; H, 8,00; N, 7,18

Hallado: C, 64,71; H, 7,92; N, 7,32

Base libre (N-[3-(4-bencil-piperidino)propil]anilina)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,85 (9H, m), 2,34 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,46 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,83 (2H, br d, J=11,8 Hz), 3,06 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,45-6,65 (3H, m), 7,0-7,25 (7H, m)

Ejemplo de referencia 2

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencil-piperidino)propil]-3,4-dicloroanilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3,4-dicloroanilina.

Rendimiento: 53 %.

Punto de fusión: 203° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,49-1,76 (5H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,50-2,55 (2H, m), 2,79-3,17 (6H, m), 3,38-3,44 (2H, m), 6,68 (1H, dd, J=2,8, 8,8 Hz), 6,75 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,17-7,30 (6H, m)

Anál. calculado para $C_{21}H_{26}Cl_2N_2 \cdot 2 HCl \cdot 0,5 H_2O$: C, 54,92; H, 6,36; N, 6,10

Hallado: C, 55,11; H, 6,64; N, 6,37

[0036]

Ejemplo de referencia 3-1

Clorhidrato de 4-(4-fluorobencil)piperidina

Bromuro de 4-fluorobencilo (100 g) y trietilfosfita (120 ml) se mezclaron y la mezcla se agitó a 150° C durante 22 horas. La mezcla de reacción obtenida se destiló a presión reducida (punto de ebullición 115-120° C / 1,5 mm H g) para obtener 4-fluorobencilfosfonato de dietilo (125 g). A una solución de 4-fluorobencilfosfonato (60,8 g), 15-corona-5 (4 ml) en THF (400 ml) se agregó hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (9,75 g) bajo enfriamiento con hielo y con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla se agregó por goteo una solución de 1-tert-butoxicarbonil-4-piperidona (42,0 g) en THF (150 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Luego de agregar agua bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El

concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 650 g, hexano/acetato de etilo=30/1 a 10/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener 1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorobenciliden)piperidina (47,0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,32-2,44 (4H, m), 3,37-3,53 (4H, m), 6,31 (1H, s), 7,00-7,19 (4H, m)

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorobenciliden)piperidina (47,0 g) se disolvió en metanol (450 ml). A la solución se agregó paladio sobre carbono al 10 % (contenido de agua: 50 %, 4,7 g), y la mezcla se sometió a una reacción de hidrogenación catalítica durante 5 horas. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorobencil)piperidina (39,9 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08-1,64 (14H, m), 2,49-2,69 (4H, m), 4,04-4,10 (2H, m), 6,92-7,12 (4H, m)

A 1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorobencil)piperidina (39,9 g) se agregó cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (100 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó éter dietílico. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (30,1 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,70-1,81 (5H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 2,71-2,89 (2H, m), 3,42-3,59 (2H, m), 6,93-7,07 (4H, m)

[0037]

Ejemplo de referencia 3-2

4-(4-fluorobencil)piperidina

Al compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 3-1 (5,05 g) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (66 ml), y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (4,20 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,0-1,35 (2H, m), 1,35-1,7 (3H, m), 2,45-2,65 (2H, m), 2,49 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,95-3,1 (2H, m), 6,95 (2H, t, $J=8,8$ Hz), 7,0-7,15 (2H, m)

Ejemplo de referencia 3-3

2-clorhidrato de 3,4-dicloro-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil} anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 3-2 y 3,4-dicloroanilina. Rendimiento 48 %.

Punto de fusión: 203-209° C (desc.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,35-2,05 (7H, m), 2,45-2,6 (2H, m), 2,6-3,3 (6H, m), 3,41 (2H, br d, $J=10,6$ Hz), 6,57 (1H, dd, $J=2,7, 8,8$ Hz), 6,75 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,05-7,3 (5H, m)

Anál. calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{FN}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 52,85; H, 5,91; N, 5,87

Hallado: C, 52,90; H, 6,12; N, 5,94

Ejemplo de referencia 4

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil} anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 3-2 y 3-cloroanilina. Rendimiento 59 %.

Punto de fusión: 202-208° C (desc.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,35-2,05 (7H, m), 2,45-2,6 (2H, m), 2,6-2,95 (2H, m), 2,95-3,3 (2H, m), 3,09 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,41 (2H, br d, $J=12,0$ Hz), 6,5-6,7 (3H, m), 7,0-7,3 (5H, m)

Anál. calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 0,9 \text{H}_2\text{O}$: C, 56,05; H, 6,67; N, 6,22

Hallado: C, 56,09; H, 6,62; N, 6,27

[0038]

Ejemplo de referencia 5-1

Clorhidrato de 4-(3-fluorobencil)piperidina clorhidrato

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando bromuro de 3-fluorobencilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,67-1,87 (5H, m), 2,61 (2H, s), 2,80-2,89 (2H, m), 3,45-3,57 (2H, m), 6,82-6,96 (2H, m), 7,23-7,29 (2H, m)

Ejemplo de referencia 5-2

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(3-fluorobencil)piperidino]propil}anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-2, la 4-(3-fluorobencil) piperidina se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 5-1.

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(3-fluorobencil)piperidina y 3-cloroanilina. Rendimiento 58 %.

Punto de fusión: 192-194° C (desc.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,39-2,08 (7H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 2,65-2,96 (2H, m), 2,99-3,30 (4H, m), 3,41 (2H, br d, $J=12$ Hz), 6,70-6,81 (3H, m), 7,00-7,41 (5H, m)

Ejemplo de referencia 6-1

556

Clorhidrato de 4-(2-fluorobencil)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando bromuro de 2-fluorobencilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,67-2,08 (5H, m), 2,64-2,66 (2H, m), 2,79-2,90 (2H, m), 3,44-3,58 (2H, m), 6,98-7,26 (4H, m)

Ejemplo de referencia 6-2

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(2-fluorobencil)piperidino]propil}anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-2, la 4-(2-fluorobencil) piperidina se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 6-1.

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(2-fluorobencil)piperidina y 3-cloroanilina. Rendimiento 45 %.

Punto de fusión: 180-182° C (desc.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,49-2,10 (7H, m), 2,47-2,61 (2H, m), 2,70-2,96 (2H, m), 3,02-3,29 (4H, m), 3,43 (2H, br d, $J=12$ Hz), 6,70-6,81 (3H, m), 7,11-7,31 (5H, m)

[0039]

Ejemplo de referencia 7-1

Clorhidrato de 4-(2,4-difluorobencil)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando bromuro de 2,4-difluorobencilo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,64-1,88 (5H, m), 2,62 (2H, s), 2,72-2,85 (2H, m), 3,45-3,52 (2H, m), 6,73-6,86 (2H, m), 7,02-7,14 (1H, m)

Ejemplo de referencia 7-2

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(2,4-difluorobencil)piperidino]propil}anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-2, la 4-(2,4-difluorobencil)piperidina se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 7-1.

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(2,4-difluorobencil)piperidina y 3-cloroanilina. Rendimiento 54 %.

Punto de fusión: 203-205° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,47-2,11 (7H, m), 2,51-2,62 (2H, m), 2,72-2,92 (2H, m), 3,00-3,20 (4H, m), 3,41 (2H, br d, J=12 Hz) 6,71-6,91 (3H, m), 6,99-7,42 (4H, m)

Ejemplo de referencia 8

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencil-piperidino)propil]-4-metilanilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando p-toluidina. Rendimiento 57 %.

Punto de fusión: 182-192° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,4-1,9 (5H, m), 2,0-2,25 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,45-2,6 (2H, m), 2,7-2,95 (2H, m), 2,95-3,55 (6H, m), 7,1-7,45 (9H, m)

Anál. calculado para C₂₂H₃₀N₂ · 2 HCl · 0,5 H₂O: C, 65,34; H, 8,22; Cl, 17,53; N, 6,93

Hallado: C, 65,24; H, 8,38; Cl, 17,37; N, 6,98

Ejemplo de referencia 9

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencil-piperidino)propil]-3-cloro-4-metilanilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-cloro-4-metilanilina. Rendimiento 70 %.

Punto de fusión: 195-200° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,4-2,15 (7H, m), 2,21 (3H, s), 2,45-2,6 (2H, m), 2,6-2,95 (2H, m), 2,95-3,3 (2H, m), 3,15 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,41 (2H, br d, J=11,0 Hz), 6,77 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (1H, s), 7,1-7,4 (6H, m)

[0040]

Ejemplo de referencia 10

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-3 (trifluorometil)anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-(trifluorometil)anilina. Rendimiento 56 %.

Punto de fusión: 167-173° C (desc.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,4-2,1 (7H, m), 2,45-2,6 (2H, m), 2,6-2,95 (2H, m), 2,95-3,3 (2H, m), 3,13 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,41 (2H, br d, J=11,6 Hz), 6,75-6,95 (3H, m), 7,1-7,4 (6H, m)

Ejemplo de referencia 11-1

3-cloro-N-(3-cloropropil)-4-metilanilina

Una mezcla de 3-cloro-4-metilanilina (7,79 g, 55 mmol), 1-cloro-3-yodopropano (5,91 ml, 55 mmol), carbonato de cesio (35,84 g, 110 mmol) y DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A la mezcla

se agregó agua (75 ml), y la mezcla se extrajo con hexano (60 ml, 30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 200 g, hexano/acetato de etilo=1/0 a 19/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (7,30 g, 33 mmol, rendimiento 61 %) como una sustancia oleosa de color marrón pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,05 (2H, quint, J=6,4 Hz), 2,24 (3H, s), 3,30 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,5-3,8 (1H, m), 3,64 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,44 (1H, dd, J=2,4, 8,3 Hz), 6,63 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,00 (1H, d, J=8,3 Hz)

Ejemplo de referencia 11-2

1-acetil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-(3-cloropropil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 11-1 (6,54 g, 30 mmol) se disolvió en diclorometano (200 ml), y bajo enfriamiento con hielo se agregaron sucesivamente a la solución trietilamina (10,0 ml, 72 mmol) y cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo (11,38 g, 60 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (150 ml), y la capa orgánica se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 50 ml x 2). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (30 ml x 3), ácido clorhídrico 1 N (30 ml x 3), una solución saturada

de cloruro de sodio (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 150 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 95/5), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (10,41 g, 28 mmol, rendimiento 94 %) como una sustancia oleosa de color marrón pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,5-2,1 (6H, m), 2,05 (3H, s), 2,25-2,5 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,75-2,95 (1H, m), 3,53 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,65-3,85 (1H, m), 3,77 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 4,51 (1H, br d, 12,8 Hz), 6,98 (1H, dd, $J=2,2, 7,7$ Hz), 7,18 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,31 (1H, d, $J=7,7$ Hz)

[0041]

Ejemplo de referencia 12-1

3-cloro-N-(3-cloropropil)anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 11-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-cloroanilina. Rendimiento: 72 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,00-2,13 (2H, m), 3,23-3,37 (2H, m), 3,65 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,80 (1H, br), 6,48 (1H, dd, $J=2,4, 8,4$ Hz), 6,59 (1H, t, $J=2,4$ Hz), 6,64-6,69 (1H, m), 7,08 (1H, t, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo de referencia 12-2

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-cloropropil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 11-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-1. Rendimiento 74 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-1,9 (4H, m), 1,94-2,14 (5H, m), 2,15-2,50 (2H, m), 2,75-3,0 (1H, m), 3,54 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,7-4,0 (3H, m), 4,40-4,65 (1H, m), 7,05-7,10 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,39-7,42 (2H, m)

Ejemplo de referencia 13-1**1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxilato de etilo**

Isonipecotato de etilo (31,44 g, 200 mmol) y trietilamina (50,2 ml, 360 mmol) se disolvieron en THF (500 ml), y bajo enfriamiento con hielo, se agregó por goteo a la solución cloruro de metansulfonilo (23,2 ml, 300 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Bajo enfriamiento con hielo, se agregó agua (200 ml), y la capa orgánica se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 100 ml x 2). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (50 ml x 2), ácido clorhídrico 1 N (50 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter diisopropílico (100 ml), y los

precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter diisopropílico (50 ml x 3), y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (43,20 g, 184 mmol, rendimiento 92 %) como cristales blancos.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,75-2,1 (4H, m), 2,35-2,55 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,8-2,95 (2H, m), 3,6-3,75 (2H, m), 4,16 (2H, q, $J=7,2$ Hz)

[0042]

Ejemplo de referencia 13-2

Ácido 1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxílico

El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 13-1 (2,35 g, 10 mmol) se suspendió en metanol (20 ml), y a la suspensión se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 N (2,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 1 N (22 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó tolueno, y la mezcla se concentró a presión reducida. Este procedimiento se repitió dos veces. A los concentrados se agregaron THF y sulfato de magnesio anhidro, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las sustancias insolubles se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter dietílico, y los precipitados resultantes se recogieron por

filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,95 g, 9,4 mmol, rendimiento 94 %) como cristales blancos.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,6-1,85 (2H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,45-2,65 (1H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 2,98 (3H, s), 3,55-3,75 (2H, m)

Ejemplo de referencia 14-1

1-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-piperidincarboxilato de etilo

Isonipecotato de etilo (31,44 g, 200 mmol) y trietilamina (50,2 ml, 360 mmol) se disolvieron en diclorometano (200 ml), y bajo enfriamiento con hielo, se agregó por goteo a la solución cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (27,6 ml, 300 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas mientras que la temperatura se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó agua (100 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la capa orgánica se eliminó con un embudo de separación. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 2), y los extractos se mezclaron con la capa orgánica. La capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 1 N (100 ml x 3), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (51,30 g.; se probó que el cloruro de N,N-dimetil-carbamoilo está contenido en un 10 % en peso aprox. por $^1\text{H-NMR}$.) como una sustancia oleosa de color marrón pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,55-2,0 (4H, m), 2,35-2,55 (1H, m), 2,7-2,9 (2H, m), 2,82 (6H, s), 3,55-3,7 (2H, m), 4,14 (2H, q, $J=7,1$ Hz)

Ejemplo de referencia 14-2

Ácido 1-(N,N-dimetil-carbamoyl)-4-piperidincarboxílico

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 14-1 (6,85 g) en metanol (30 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 N (7,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico concentrado (5,5 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó tolueno, y la mezcla se concentró a presión reducida. Este procedimiento se repitió dos veces. A los concentrados se agregaron THF y sulfato de magnesio anhidro, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las sustancias insolubles se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con acetato de etilo, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (3,22 g, 16 mmol) como cristales blancos.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,5-1,75 (2H, m), 1,85-2,0 (2H, m), 2,5-2,7 (1H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 2,83 (6H, s), 3,55-3,75 (2H, m)

[0043]

Ejemplo de referencia 15N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]bencilamina

A una solución de 4-bencilpiperidina (10,0 g, 57 mmol) y DBU (85 μ l, 0,57 mmol) en THF (10 ml) se agregó por goteo una solución de acroleína (90 %, 3,2 g, 57 mmol) en THF (2 ml) a -20° C con agitación durante un período de 10 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora mientras que la temperatura de la mezcla se elevó de -20° a -10° C. A la mezcla se agregaron bencilamina (6,1 g, 57 mmol), triacetoxiborhidruro de sodio (24,2 g, 114 mmol), sucesivamente, a -10° C, y la mezcla se agitó 19 horas mientras que la temperatura se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (100 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con éter dietílico (100 ml, 80 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en 2-propanol (50 ml). A la solución se agregó cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (50 ml) con agitación, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con 2-propanol (20 ml x 3), y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título como cristales blancos (6,5 g). A la solución cristalina blanca (2,0 g) obtenida se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml), y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 8

Ejemplo 254

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-({4-
[(metilsulfonil)amino]fenil)sulfonil)piperidino]propil}-4-
piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 88-5. Rendimiento 21 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,50-1,80 (8H, m), 1,88-2,05 (3H, m), 2,05 (3H, s), 2,08-2,50 (4H, m), 2,90-3,05 (3H, m), 3,09 (3H, s), 3,55-3,92 (5H, m), 4,38-4,50 (2H, m), 7,22-7,34 (1H, m), 7,43 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,60-7,70 (2H, m), 7,81 (2H, dd, J=8,8 Hz)

[0157]

Ejemplo 255

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-{3-[4-({4-
[(metilsulfonil)amino]fenil)sulfonil)piperidino]propil}-4-
piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 88-5. Rendimiento 21 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40-2,08 (2H, m), 2,10-2,35 (3H, m), 2,40-2,65 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,75-3,00 (3H, m), 3,15 (3H, s), 3,57-3,85 (4H, m), 7,01 (1H, dd, $J=2,4, 8,6$ Hz), 7,27-7,39 (3H, m), 7,52 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,83 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo 256

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-piperidino}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 90-3. Rendimiento 52 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,50-2,06 (12H, m), 2,05 (3H, s), 2,20-2,48 (4H, m), 2,75-3,00 (4H, m), 3,55-3,68 (2H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,45-4,60 (1H, m), 6,95-7,08 (3H, m), 7,29 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,52 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,77 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Ejemplo 257

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-piperidino}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 90-3. Rendimiento 66 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,55-2,10 (12H, m), 2,13-2,33 (3H, m), 2,47-2,63 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,73-2,97 (3H, m), 3,56-3,81 (4H, m), 3,89 (3H, s), 6,98-7,06 (3H, m), 7,28 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,52 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,77 (2H, d, J=9,2 Hz)

Ejemplo 258

1-acetil-N-[3-(4-{[4-(2-butoxi)etoxi]fenil}sulfonyl)-piperidino]propil]-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 89-4. Rendimiento 49 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,93 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,28-2,05 (16H, m), 2,05 (3H, s), 2,20-2,50 (4H, m), 2,72-3,00 (4H, m), 3,54 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,56-3,64 (2H, m), 3,65-3,86 (3H, m), 4,19 (2H, t, J=4,8 Hz), 4,47-4,62 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J=2,4, 8,0 Hz), 7,04 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,29 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,76 (2H, d, J=9,0 Hz)

[0158]

Ejemplo 259

N-[3-(4-{[4-(2-butoxietoxi)fenil]sulfonil}-piperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-l-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 89-4. Rendimiento 51 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,93 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,20-2,05 (15H, m), 2,10-2,33 (3H, m), 2,45-2,65 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,73-2,98 (4H, m), 3,54 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,54-3,85 (6H, m), 4,19 (2H, t, J=4,8 Hz), 7,01 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,04 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,28 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J=9,2 Hz)

Ejemplo 260

l-acetil-N-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-2, se convirtió el carboxilato de 4 (1H-benzimidazol-1-ilmetil)-l-piperidina de butilo terciario en 4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil) piperidina, y de una manera similar a la del Ejemplo 179, se obtuvo el compuesto que figura en el título. Rendimiento 85 % (2 pasos)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-2,00 (15H, m), 2,05 (3H, s), 2,20-2,45 (3H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 3,65 (2H, t, J=7,4 Hz), 3,78 (1H, br d, J=14 Hz), 4,04

(2H, d, J=3,6 Hz), 4,53 (1H, br d, J=14 Hz), 7,02 (1H, m), 7,24-7,40 (4H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,80-7,85 (2H, m)

Ejemplo 261

N-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-1-metilsulfonil-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-2, se convirtió el carboxilato de 4 (1H-benzimidazol-1-ilmetil)-1-piperidina de butilo terciario en 4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)piperidina, y se obtuvo el compuesto que figura en el título se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo 190. Rendimiento 82 % (2 pasos)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,30-2,05 (13H, m), 2,15-2,40 (3H, m), 2,45-2,67 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,83-2,95 (2H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 4,04 (2H, d, J=7,0 Hz), 7,04 (1H, m), 7,13-7,42 (4H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,75-7,85 (2H, m)

Ejemplo 262

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-2, se convirtió el carboxilato de 4 (1H-indol-1-ilmetil)-1-piperidina de butilo terciario en 4-

(1H-indol-1-ilmetil)piperidina, y se obtuvo el compuesto que figura en el título de una manera similar a la del Ejemplo 179. Rendimiento 62 % (2 pasos)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,95 (15H, m), 2,05 (3H, s), 2,20-2,45 (3H, m), 2,78-2,95 (2H, m), 3,65 (2H, t, J=7,4 Hz), 3,77 (1H, br d, J=13 Hz), 3,98 (2H, d, J=7,0 Hz), 4,53 (1H, br d, J=13 Hz), 6,48 (1H, m), 7,00-7,35 (6H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,62 (1H, d, J=7,6 Hz)

[0159]

Ejemplo 263

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)piperidino]propil)-1-metilsulfonil-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-2, se convirtió el carboxilato de 4 (1H-indol-1-ilmetil)-1-piperidina de butilo terciario en 4-(1H-indol-1-ilmetil)piperidina, se obtuvo el compuesto que figura en el título se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo 190. Rendimiento 40 % (2 pasos)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,30-2,00 (13H, m), 2,10-2,43 (3H, m), 2,47-2,67 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,80-2,98 (2H, m), 3,58-3,80 (4H, m), 3,99 (2H, d, J=7,4 Hz), 6,48 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,00-7,35 (6H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,63 (1H, d, J=7,2 Hz)

Ejemplo 264

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencil-3-oxo-1-piperazinil)propil]-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 1-bencil-2-oxopiperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 9,519 minutos)

MS (APCI⁺) 511 (M + 1)

Ejemplo 265

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-3-oxo-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 1-(4-fluorobencil)-2-oxopiperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 89 % (tiempo de retención 10,108 minutos)

MS (APCI⁺) 529 (M + 1)

Ejemplo 266

2-trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-metilbencil)-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-clorhidrato de 1-(4-metil bencil)piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 4,984 minutos)

MS (APCI⁺) 511 (M + 1)

Ejemplo 267

2-trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-metoxibencil)-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-clorhidrato de 1-(4-metoxibencil)piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm) pureza del 96 % (tiempo de retención 4,493 minutos)

MS (APCI⁺) 527 (M + 1)

[0160]

Ejemplo 268

3-trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2-piridilmetil)-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-clorhidrato de 1-(2-piridilmetil)piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 4,194 minutos)

MS (APCI⁺) 498 (M + 1)

Ejemplo 269

3-trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(3-piridilmetil)-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-clorhidrato de 1-(3-piridilmetil)piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,383 minutos)

MS (APCI⁺) 498 (M + 1)

Ejemplo 270

3-trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-piridilmetil)-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-clorhidrato de 1-(4-piridilmetil)piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,131 minutos)

MS (APCI⁺) 498 (M + 1)

Ejemplo 271

2-trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2-tetrahydrofuranilmetil)-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-clorhidrato de 1-(2-tetrahydrofuranilmetil)piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 94 % (tiempo de retención 4,357 minutos)

MS (APCI⁺) 491 (M + 1)

Ejemplo 272

2-trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[(3,5-dimetil isoxazol-4-il)metil]-1-piperazinil}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-clorhidrato de 1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 4,275 minutos)

MS (APCI⁺) 516 (M + 1)

[0161]

Ejemplo 273

2-trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[(2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)metil]-1-piperazinil}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-clorhidrato de 1-[(2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)metil]piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 91 % (tiempo de retención 4,084 minutos)

MS (APCI⁺) 531 (M + 1)

Ejemplo 274

2-trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[(1H-tetrazol-1-il)bencil]-1-piperazinil}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-clorhidrato de 1-[(1H-tetrazol-1-il)bencil]piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 4,289 minutos)

Ejemplo 275

2-trifluoroacetato de 1-acetil-N-{3-[(1-bencil-4-piperidinil)amino]propil}-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando (1-bencil-4-piperidinil)amina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 91 % (tiempo de retención 4,080 minutos)

MS (APCI⁺) 511 (M + 1)

Ejemplo 276

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-(indan-2-ilamino)propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-aminoindano.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,661 minutos)

MS (APCI⁺) 454 (M + 1)

Ejemplo 277

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{[2-(indol-3-il)etil]amino}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando triptamina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 4,447 minutos)

MS (APCI⁺) 481 (M + 1)

Ejemplo 278

2-trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[2-(2-piridil)etilamino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-(2-piridil)etilamina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza 90 % (tiempo de retención 4,446 minutos)

MS (APCI⁺) 443 (M + 1)

[0162]

Ejemplo 279

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-cianobencil)-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 y 2-clorhidrato de 1-(4-cianobencil)piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,266 minutos)

MS (APCI⁺) 522 (M + 1)

Ejemplo 280

1-acetil-N-[3-(2-bencilmorfolino)propil]-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 y clorhidrato de 2-bencilmorfolina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 4,353 minutos)

MS (APCI⁺) 498 (M + 1)

Ejemplo 281

1-acetil-N-[3-(4-benciloxi-piperidino)propil]-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 y clorhidrato de 4-benciloxipiperidina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,845 minutos)

MS (APCI⁺) 512 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-1,8 (8H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,1-2,2 (2H, m), 2,3-2,5 (2H, m), 2,33 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,6-3,0 (3H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,68 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,75 (1H, br d, J=12,8 Hz), 4,5-4,6 (1H, m), 4,53 (2H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,3-7,4 (7H, m)

Ejemplo 282

1-acetil-N-[3-(4-acetilamino-4-fenil-piperidino)propil]-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 y clorhidrato de 4-acetilamino-4-fenilpiperidina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 4,294 minutos)

MS (APCI⁺) 539 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-1,9 (8H, m), 2,01 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,1-2,5 (8H, m), 2,7-2,9 (3H, m), 3,70 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,78 (1H, br d, J=13,4 Hz), 4,53 (1H, br d, J=13,4 Hz), 5,50 (1H, s), 7,05-7,15 (1H, m), 7,21-7,5 (8H, m)

Ejemplo 283

1-acetil-N-[3-(4-benciliden-piperidino)propil]-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 y clorhidrato de 4-bencilidenpiperidina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,861 minutos)

MS (APCI⁺) 494 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-1,8 (8H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-2,6 (10H, m), 2,75-2,9 (1H, m), 3,70 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,76 (1H, br d, J=14,4 Hz), 4,53 (1H, br d, J=14,4 Hz), 6,27 (1H, s), 7,0-7,4 (9H, m)

Ejemplo 284

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[hidroxi(difenil)metil]-piperidino}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 y 4-[hidroxi (difenil)metil]piperidina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 5,267 minutos)

MS (APCI⁺) 588 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,3-2,0 (13H, m), 2,04 (3H, s), 2,2-2,5 (4H, m), 2,7-3,0 (3H, m), 3,6-3,9 (3H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,5 (13H, m), OH no especificado

Ejemplo 285

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-(inden-1-espiro-4'-piperidin-1'-il)propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2, trifluoroacetato de inden-1-espiro-4'-piperidina. Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 4,637 minutos)

MS (APCI⁺) 520 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,32-1,39 (2H, m), 1,5-1,9 (4H, m), 2,05 (3H, s), 2,1-2,6 (10H, m), 2,7-3,1 (3H, m), 3,74 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,78 (1H, br d, J=13,4 Hz), 4,53 (1H, br d, J=13,4 Hz), 6,74 (1H, d, J=5,8 Hz), 6,82 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,1-7,4 (8H, m)

Ejemplo 286

1-acetil-N-[3-(4-benzhidril-1-piperazinil)propil]-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 y 1-benzhidrilpiperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 5,694 minutos)

MS (APCI⁺) 573 (M + 1)

[0164]

Ejemplo 287

1-acetil-N-{3-[4-(4-clorobencil)-1-piperazinil]propil}-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 y 2-clorhidrato de 1-(4-clorobencil)piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 5,324 minutos)

MS (APCI⁺) 531 (M + 1)

Ejemplo 288

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 y 2-clorhidrato de 1-(4-fluorobencil)piperazina. Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 91 % (tiempo de retención 4,580 minutos)

MS (APCI⁺) 515 (M + 1)

Ejemplo 289

1-acetil-N-{3-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidino]propil}-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 y clorhidrato de 4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 4,440 minutos)

MS (APCI⁺) 523 (M + 1)

Ejemplo 290

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2-oxo-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-1-il)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 y 4-(2-oxo-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-1-il)piperidina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,172 minutos)

MS (APCI⁺) 538 (M + 1)

Ejemplo 291

1-acetil-N-[3-(4-bencil-4-ciano-piperidino)propil]-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 y clorhidrato de 4-bencil-4-cianopiperidina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 4,618 minutos)

MS (APCI⁺) 521 (M + 1)

[0165]

Ejemplo 292

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-{3-[4-(4-morfolinobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-(4-morfolinobencil)piperidina (Ejemplo de referencia 97).

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 4,630 minutos)

MS (APCI⁺) 651 (M + 1)

Ejemplo 293

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-(isoindolin-2-il)propil]-4-piperidincarboxamida

3,76 (1H, br d, J=13,4 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13,4 Hz), 7,02 (1H, dd, J=2,3, 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,35-7,6 (4H, m), 7,7-7,9 (4H, m)

Ejemplo 192

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorofenilsulfonil)-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 65-2. Rendimiento 61 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,45-1,9 (6H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,32 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,47 (4H, t, J=4,9 Hz), 2,85 (1H, m), 3,00 (4H, m), 3,61 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,77 (1H, brd, J=13,0 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13,0 Hz), 6,98 (1H, dd, J=2,5, 8,5 Hz), 7,22 (2H, m), 7,26 (1H, d, J=2,5 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,76 (2H, m)

[0139]

Ejemplo 193

1-acetil-N-[3-(4-tert-butoxicarbonilaminopiperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-tert-butoxicarbonilaminopiperidina. Rendimiento 77 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,2-2,1 (12H, m), 1,44 (9H, s), 2,06 (3H, s), 2,2-2,45 (2H, m), 2,29 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,76 (2H, br d, $J=12,4$ Hz), 2,87 (1H, m), 3,3-3,55 (1H, m), 3,65 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,78 (1H, br d, $J=14,0$ Hz), 4,40 (1H, br d, $J=6,6$ Hz, NH), 4,53 (1H, br d, $J=14,0$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J=2,4$, 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo 194

2-clorhidrato de 1-acetil-N-[3-(4-aminopiperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto obtenido en Ejemplo 193 (4,08 g, 7,34 mmol) se disolvió en metanol (20 ml). A la solución se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó éter dietílico. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (4,07 g) como una sustancia blanca amorfa.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,4-2,65 (12H, m), 2,09 (3H, s), 2,85-3,35 (5H, m), 3,4-4,0 (6H, m), 4,43 (1H, br d, $J=12,6$ Hz), 7,42 (1H, br d, $J=8,6$ Hz), 7,70 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,74 (1H, br s)

Ejemplo 195

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorofenilsulfonilamino)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

A la mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 194 (528 mg, 1,00 mmol), trietilamina (0,502 ml, 3,60 mmol), THF (10 ml) y diclorometano (10 ml) se agregó cloruro de 4-fluorobencensulfonilo (234 mg, 1,20 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla se agregó a una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml), y el solvente orgánico se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (5 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo y los precipitados resultantes se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (516 mg, 0,84 mmol, rendimiento 84 %) como una sustancia incolora tipo espumosa.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,3-2,45 (14H, m), 2,05 (3H, s), 2,26 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,68 (2H, m), 2,86 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,63 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,77 (1H, br d, $J=13,4$ Hz), 4,53 (1H, br d, $J=13,4$ Hz), 4,65 (1H, br d, $J=7,8$

Hz), 7,01 (1H, dd, J=2,6, 8,5 Hz), 7,19 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,89 (2H, m)

[0140]

Ejemplo 196

l-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(metilamino)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 208 (454 mg, 1,00 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se agregaron sucesivamente una solución de metilamina 2,0 M en THF (2,0 ml, 4,0 mmol), ácido acético (0,057 ml, 1,0 mmol), triacetoxiborhidruro de sodio (424 mg, 2,00 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo con diclorometano (15 ml, 10 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (466 mg, 0,99 mmol, rendimiento 99 %) como una sustancia oleosa incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,15-2,15 (12H, m), 2,06 (3H, s), 2,2-2,5 (3H, m), 2,30 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,42 (3H, s), 2,7-3,0 (3H, m), 3,66 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,78 (1H, br d, J=12,8 Hz), 4,53 (1H, br d, J=12,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,33 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz); NH no especificado

592

Ejemplo 197

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(N-4-fluorofenilsulfonil-N-metilamino)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 195, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 196. Rendimiento 90 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,3-2,1 (12H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,27 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,74 (3H, s), 2,75-2,95 (3H, m), 3,55-3,85 (2H, m), 3,63 (2H, t, J=7,7 Hz), 4,53 (1H, br d, J=12,8 Hz), 7,01 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,18 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,81 (2H, m)

Ejemplo 198

N-[3-(4-tert-butoxicarbonilaminopiperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 190, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-tert-butoxicarbonilaminopiperidina. Rendimiento 78 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,2-2,1 (12H, m), 1,44 (9H, s), 2,1-2,35 (1H, m), 2,29 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,45-2,85 (4H, m), 2,74 (3H, s), 3,3-3,55 (1H, m), 3,6-3,8

(4H, m), 4,25-4,5 (1H, br), 7,02 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz)

[0141]

Ejemplo 199

2-clorhidrato de N-[3-(4-aminopiperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 194, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 198. Rendimiento 95 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,6-2,65 (13H, m), 2,73 (3H, s), 3,0-3,3 (4H, m), 3,4-3,85 (5H, m), 3,80 (2H, t, J=6,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J=2,3, 8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,73 (1H, d, J=2,3 Hz)

Ejemplo 200

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorofenilsulfonilamino)piperidino]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 195, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 199. Rendimiento 94 %.

777

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25-2,05 (12H, m), 2,1-2,35 (1H, m), 2,25 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,45-2,8 (4H, m), 2,74 (3H, s), 3,14 (1H, m), 3,63 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 3,73 (2H, m), 4,62 (1H, br d, $J=8,0$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J=2,4, 8,5$ Hz), 7,19 (2H, m), 7,29 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,89 (2H, m)

Ejemplo 201

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 66.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,05-1,95 (13H, m), 2,05 (3H, s), 2,15-2,55 (2H, m), 2,28 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,7-2,95 (1H, m), 2,81 (2H, br d, $J=11,4$ Hz), 3,69 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,78 (1H, br d, $J=13,6$ Hz), 4,53 (1H, br d, $J=13,6$ Hz), 7,05-7,35 (6H, m), 7,50 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,59 (1H, d, $J=8,6$ Hz)

Ejemplo 202

1-acetil-N-[3-cloro-4-metoxifenil]-N'-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 67. Rendimiento 87 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,95 (13H, m), 2,04 (3H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,29 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,48 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,75-2,95 (3H, m), 3,63 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,76 (1H, br d, J=13,4 Hz), 3,95 (3H, s), 4,52 (1H, br d, J=13,4 Hz), 6,85-7,15 (6H, m), 7,21 (1H, d, J=2,6 Hz)

[0142]

Ejemplo 203

1-acetil-N-[3-cloro-4-etoxifenil]-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 68. Rendimiento 93 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,95 (13H, m), 1,51 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,04 (3H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,28 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,48 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,7-2,95 (3H, m), 3,63 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,76 (1H, br d, J=13,2 Hz), 4,15 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13,2 Hz), 6,85-7,15 (6H, m), 7,21 (1H, d, J=2,2 Hz)

Ejemplo 204

1-acetil-N-[3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil]-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 69. Rendimiento 92 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,95 (13H, m), 2,06 (3H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,28 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,48 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,75-3,0 (1H, m), 2,83 (2H, br d, $J=11,8$ Hz), 3,67 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,79 (1H, br d, $J=13,6$ Hz), 4,53 (1H, br d, $J=13,6$ Hz), 6,94 (2H, m), 7,07 (2H, m), 7,17 (1H, dd, $J=2,3, 8,6$ Hz), 7,39 (1H, m), 7,52 (1H, d, $J=2,3$ Hz)

Ejemplo 205

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{2-[4-(4-fluorobencil)piperidino)etil]-4-piperidincarboxamida

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 70-3 (454 mg, 1,00 mmol) y trietilamina (0,836 ml) en diclorometano (10 ml) se agregó cloruro de 1-acetil-4 piperidincarbonilo (569 mg, 3,00 mmol) bajo enfriamiento con hielo y con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml), y el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo (40 ml). La

capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (15 ml), a una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (5 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 1,9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo y los precipitados resultantes se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (527 mg, 0,99 mmol, rendimiento 99 %) como una sustancia oleosa incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-2,0 (11H, m), 2,06 (3H, s), 2,25-2,55 (2H, m), 2,40 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,49 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,7-3,0 (3H, m), 3,6-3,9 (3H, m), 4,53 (1H, br d, J=13,2 Hz), 6,95 (2H, m), 7,08 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J=2,9, 8,5 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,9 Hz)

[0143]

Ejemplo 206

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{4-[4-(4-fluorobencil)piperidino]butil}-4 piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 71-2 (487 mg, 1,20 mmol), clorhidrato de 4-(4-fluorobencil)piperidina (276 mg, 1,20 mmol), yoduro de potasio (199 mg, 1,20 mmol), carbonato de potasio

(498 mg, 3,60 mmol) y acetonitrilo (24 ml) se agitó a 80° C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/ 1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo y los precipitados resultantes se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (391 mg, 0,70 mmol, rendimiento 58 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,9 (15H, m), 2,06 (3H, s), 2,2-2,55 (4H, m), 2,49 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,75-3,0 (1H, m), 2,85 (2H, br d, J=11,6 Hz), 3,64 (2H, m), 3,78 (1H, br d, J=13,7 Hz), 4,53 (1H, br d, J=13,7 Hz), 6,95 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J=2,6, 8,5 Hz), 7,08 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,5 Hz)

Ejemplo 207

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(1H-tetrazol-1-il)anilino]-piperidino}propil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 56-3 (470 mg, 1,2 mmol), el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 72-2 (495 mg, 1,56 mmol), yoduro de potasio (259 mg, 1,56 mmol), carbonato de potasio (663 mg, 4,8 mmol) y acetonitrilo (24 ml) se agitó a 80° C

durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía de flash en columna (gel de sílice 20 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 5/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (279 mg, 0,47 mmol, rendimiento 39 %) como una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,40-1,75 (8H, m), 2,01-2,18 (4H, m), 2,06 (3H, s), 2,33-2,40 (4H, m), 2,82-2,88 (3H, m), 3,20-3,40 (1H, m), 3,65-3,94 (4H, m), 4,50-4,57 (1H, m), 6,67 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,05 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,33 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,42 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,83 (1H, s)

Ejemplo 208

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-oxo-piperidino)propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 207, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-piperidona monohidrato. Rendimiento 54 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,62-1,82 (6H, m), 2,06 (3H, s), 2,30-2,49 (8H, m), 2,71 (4H, q, $J=5,8$ Hz), 2,81-2,94 (1H, m), 3,69-3,82 (3H, m), 4,51-4,57 (1H, m), 7,06 (1H, dd, $J=8,4, 2,6$ Hz), 7,33 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

[0144]

Ejemplo 209

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluoroanilino)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 208 (1000 mg, 2,2 mmol) y 4-fluoroanilina (269 mg, 2,4 mmol) en THF (3 ml) se agregaron ácido acético (0,126 ml, 2,2 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (699 mg, 3,3 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía de flash en columna (gel de sílice 20 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1 a 4/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (695 mg, 1,3

mmol, rendimiento 58 %) como una sustancia amorfa de color púrpura pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30-1,50 (2H, m), 1,50-1,87 (6H, m), 2,00-2,13 (4H, m), 2,06 (3H, s), 2,30-2,37 (4H, m), 2,78-2,93 (3H, m), 3,10-3,30 (1H, m), 3,63-3,81 (4H, m), 4,50-4,57 (1H, m), 6,52 (2H, dd, $J=8,8$, 4,4 Hz), 6,87 (2H, t, $J=8,8$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J=8,4$, 2,2 Hz), 7,32 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo 210

4-{{1-(3-{{(1-acetil-4-piperidinil)carbonil}-3,4-dicloroanilino)propil}-4-piperidinil]amino}benzoato de metilo

De una manera similar al Ejemplo 209, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-aminobenzoato de metilo. Rendimiento 36 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,38-1,90 (8H, m), 2,01-2,15 (4H, m), 2,06 (3H, s), 2,30-2,42 (4H, m), 2,79-2,93 (3H, m), 3,20-3,40 (1H, m), 3,58-3,74 (3H, m), 3,84 (3H, s), 3,98-4,02 (1H, m), 4,51-4,57 (1H, m), 6,52 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J=8,4$, 2,6 Hz), 7,33 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,84 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Ejemplo 211

1-acetil-N-{3-[4-(4-cianoanilino)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 563 (391 mg, 1 mmol), el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 73-2 (356 mg, 1,3 mmol), yoduro de potasio (166 mg, 1 mmol), carbonato de potasio (691 mg, 5 mmol) y acetonitrilo (6 ml) se agitó a 80° C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó agua (5 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (5 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía de flash en columna (gel de sílice 20 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 5/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (428 mg, 0,77 mmol, rendimiento 77 %) como una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,38-2,16 (12H, m), 2,06, (3H, s) 2,32-2,39 (4H, m), 2,80-2,93 (3H, m), 3,30-3,34 (1H, m), 3,64-3,82 (3H, m), 4,07-4,14 (1H, m), 4,50-4,56 (1H, m), 6,53 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J=8,4, 2,6 Hz), 7,33 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,40 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz)

[0145]

Ejemplo 212

1-acetil-N-{3-[4-(1,4,7b-triazaciclopenta[cd]inden-2-ilsulfanil)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 74-2. Rendimiento 52 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,50-2,06 (9H, m), 2,06 (3H, s), 2,20-2,42 (7H, m), 2,82-2,93 (3H, m), 3,66-3,82 (3H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 4,51-4,57 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,34 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,76 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,92 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,03 (1H, t, J=7,6 Hz), 8,47 (1H, s)

Ejemplo 213

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)anilino]-piperidino)propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 75-2. Rendimiento 72 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,30-1,80 (8H, m), 2,00-2,14 (5H, m), 2,06 (3H, s), 2,31-2,38 (4H, m), 2,79-2,93 (3H, m), 3,16-3,21 (1H, m), 3,63-3,81 (3H, m), 4,33 (2H, t, J=12,4 Hz), 4,50-4,57 (1H, m), 6,54 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,81 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,05 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Hz), 7,33 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 214

1-acetil-N-(3-{4-[acetil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)anilino]-piperidino}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 76-2. Rendimiento 50 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23-1,39 (2H, m), 1,57-1,80 (8H, m), 1,74 (3H, s), 1,97-2,08 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,22-2,40 (4H, m), 2,81-2,96 (3H, m), 3,56-3,63 (2H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 4,44 (2H, t, J=12,0 Hz), 4,38-4,66 (2H, m), 6,93-7,06 (5H, m), 7,27 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,4 Hz)

[0146]

Ejemplo 215

N-{3-[4-(4-cianoanilino)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 57 (428 mg, 1 mmol), el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 73-2 (356 mg, 1,3 mmol), yoduro de potasio (166 mg, 1 mmol), carbonato de potasio (691 mg, 5 mmol) y acetonitrilo (6 ml) se agitó a 80° C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó agua (5 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (5 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El concentrado se

sometió a una cromatografía de flash en columna (gel de sílice 20 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 5/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (430 mg, 0,73 mmol, rendimiento 73 %) como una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,40-2,41 (16H, m), 2,53-2,64 (2H, m), 2,76 (3H, s), 2,82-2,88 (2H, m), 3,32-3,36 (1H, m), 3,66-3,78 (3H, m), 4,09-4,12 (1H, m), 6,55 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J=8,8, 2,2 Hz), 7,34 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo 216

N-{3-[4-(1,4,7b-triazaciclopenta[cd]inden-2-ilsulfanil)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 74-2. Rendimiento 64 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,60-2,00 (9H, m), 2,20-2,42 (6H, m), 2,53-2,63 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,82-2,87 (2H, m), 3,66-3,77 (4H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,35 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,76 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,93 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,03 (1H, t, J=8,0 Hz), 8,47 (1H, s)

Ejemplo 217

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)anilino]-piperidino}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 75-2. Rendimiento 66 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,32-2,37 (16H, m), 2,51-2,63 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,74-2,84 (2H, m), 3,15-3,26 (1H, m), 3,63-3,76 (4H, m), 4,33 (2H, t, J=12,8 Hz), 6,54 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,80 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,04 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,41 Hz)

[0147]

Ejemplo 218

N-(3-{4-[acetil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)anilino]-piperidino}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 76-2. Rendimiento 56 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23-1,39 (2H, m), 1,50-2,08 (10H, m), 1,74 (3H, s), 2,22-2,29 (3H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,80-2,86 (2H, m),

3,56-3,74 (4H, m), 4,44 (2H, t, $J=12,2$ Hz), 4,44-4,66 (1H, m), 6,93-7,06 (5H, m), 7,27 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,49 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo 219

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-nitroanilino)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 77-2. Rendimiento 74 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,49-2,18 (12H, m), 2,06 (3H, s), 2,32-2,40 (4H, m), 2,82-2,88 (3H, m), 3,37-3,46 (1H, m), 3,65-3,82 (3H, m), 4,41-4,58 (2H, m), 6,51 (2H, d, $J=9,4$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J=8,4, 2,6$ Hz), 7,33 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 8,08 (2H, d, $J=9,4$ Hz)

Ejemplo 220

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-{3-[4-(4-nitroanilino)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 77-2. Rendimiento 77 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,42-2,39 (16H, m), 2,51-2,62 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,80-2,92 (1H, m), 3,31-3,45 (1H, m), 3,64-3,77 (4H, m), 4,37-4,41 (1H, m), 6,51 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,04 (1H, dd, J=8,4, 2,6 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,07 (2H, d, J=9,0 Hz)

Ejemplo 221

1-acetil-N-{3-[4-(4-aminoanilino)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 219 (162 mg, 0,26 mmol) en metanol /THF (1/1, 10 ml) se agregaron bromuro de níquel (II) (5,7mg) y borhidruro de sodio (40 mg, 1,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), y las sustancias insolubles se filtraron con celita. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía de flash en columna (alúmina 2 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 10/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (99 mg, 0,17 mmol, rendimiento 64 %) como sustancia amorfa de color amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,26-1,43 (2H, m), 1,60-1,80 (7H, m), 1,99-2,06 (5H, m), 2,06 (3H, s), 2,27-2,36 (5H, m), 2,70-2,90 (3H, m), 3,00-3,20 (1H, m), 3,63-3,80 (3H, m), 4,51-4,57 (1H, m), 6,50 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,60 (2H, d,

J=8,8 Hz), 7,04 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,33 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz)

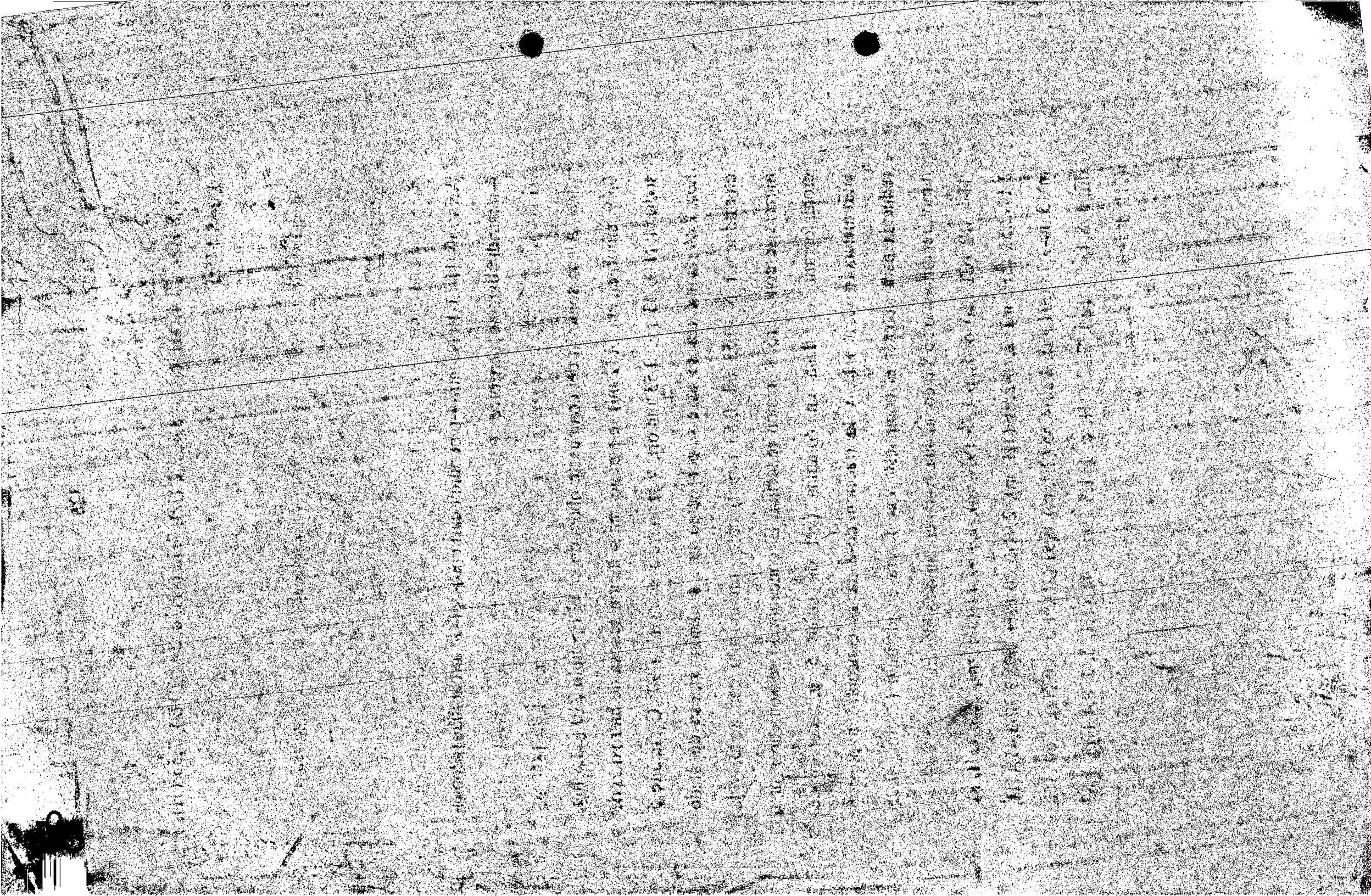
[0148]

Ejemplo 222

Ácido 4-{{[1-(3-{{[(1-acetil-4-piperidinil)carbonil]-3,4-dicloroanilino}propil)-4-piperidinil]amino}benzoico

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 210 (51,8 mg, 0,09 mmol) en etanol (2 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0,53 ml, 0,53 mmol), y la mezcla se agitó a 90° C durante 5 horas. A la mezcla se agregó por goteo una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (0,53 ml, 0,53 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía de flash en columna (gel de sílice 5 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 1/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (28 mg, 0,05 mmol, rendimiento 55 %) como una sustancia amorfa blanca.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,26-1,78 (9H, m), 1,90-2,17 (3H, m), 2,04 (3H, s), 2,17-2,52 (5H, m), 2,78-2,91 (1H, m), 2,91-3,20 (2H, m), 3,30-3,47 (1H, m), 3,60-3,78 (3H, m), 4,20-4,55 (2H, m), 6,51 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,60 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,32 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,83 (2H, d, J=8,0 Hz)



Ejemplo 223

1-acetil-N-(3-{4-[acetil-4-(1H-tetrazol-1-il)anilino]-piperidino}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 78-2. Rendimiento 44 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23-1,42 (2H, m), 1,57-1,90 (9H, m), 1,80 (3H, s), 1,95-2,11 (1H, m), 2,05 (3H, s), 2,23-2,39 (4H, m), 2,80-2,89 (3H, m), 3,49-3,65 (2H, m), 3,73-3,80 (1H, m), 4,46-4,53 (1H, m), 4,60-4,80 (1H, m), 6,98 (1H, dd, J=8,4, 2,6 Hz), 7,26 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,81 (2H, d, J=8,8 Hz), 9,07 (1H, s)

Ejemplo 224

1-acetil-N-{3-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, se sintetizó clorhidrato de 2-(4 piperidinilsulfanil)-1,3-benzotiazol utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 39.

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el clorhidrato obtenido de 2-(4-piperidinilsulfanil)-1,3-benzotiazol. Rendimiento 66 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,50-1,90 (10H, m), 2,06 (3H, s), 2,17-2,38 (6H, m), 2,76-2,93 (3H, m), 3,64-3,97 (4H, m), 4,50-4,57 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,27-7,32 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,37-7,51 (1H, m), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,73-7,78 (1H, m), 7,85-7,89 (1H, m)

[0149]

Ejemplo 225

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-il)sulfanil]-piperidino}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 79-2. Rendimiento 71 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,50-1,90 (9H, m), 2,06 (3H, s), 2,15-2,37 (7H, m), 2,76-2,92 (3H, m), 3,63-3,82 (4H, m), 4,07 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,50-4,57 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J=8,8, 2,2 Hz), 7,05 (1H, dd, J=8,8, 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,75 (1H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo 226

1-acetil-N-(3-{4-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)sulfanil]-piperidino}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 80-2. Rendimiento 65 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,62-1,90 (9H, m), 2,06 (3H, s), 2,17-2,38 (7H, m), 2,76-2,93 (3H, m), 3,64-3,99 (4H, m), 4,50-4,57 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,27 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,33 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,65 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (1H, d, J=2,2 Hz)

Ejemplo 227

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, se sintetizó clorhidrato de 2-(4-piperidinilsulfanil)-1,3-tiazol utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 36.

Utilizando el clorhidrato obtenido de 2-(4-piperidinilsulfanil)-1,3-tiazol, el compuesto que figura en el título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 211. Rendimiento 82 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,61-1,83 (8H, m), 2,06 (3H, s), 2,06-2,17 (4H, m), 2,28-2,35 (4H, m), 2,75-2,93 (3H, m), 3,55-3,81 (4H, m), 4,50-4,56 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,24 (1H, d, J=3,2 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J=3,2 Hz)

Ejemplo 228

N-(3-{4-[acetil-4-(1H-tetrazol-1-il)anilino]-piperidino}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 78-2. Rendimiento 69 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23-1,4 (2H, m), 1,50-2,30 (13H, m), 1,80 (3H, s), 2,48-2,58 (2H, m), 2,72 (3H, s), 2,84-2,89 (2H, m), 3,56-3,73 (4H, m), 4,60-4,80 (1H, m), 7,98 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,26 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,80 (2H, d, J=8,8 Hz), 9,05 (1H, s)

[0150]

Ejemplo 229

N-{3-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, se sintetizó clorhidrato de 2-(4-piperidinilsulfanil)-1,3-benzotiazol utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 39.

Utilizando el clorhidrato obtenido de 2-(4-piperidinilsulfanil)-1,3 benzotiazol, el compuesto que figura en el título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 215. Rendimiento 61 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,63-2,05 (10H, m), 2,17-2,38 (6H, m), 2,53-2,63 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,74-2,82 (1H, m), 3,64-3,76 (4H, m), 3,80-4,00 (1H, m), 7,04 (1H, dd, $J=8,4, 2,2$ Hz), 7,29-7,34 (1H, m), 7,32 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,37-7,46 (1H, m), 7,53 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,73-7,78 (1H, m), 7,85-7,89 (1H, m)

Ejemplo 230

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-il)sulfanil]-piperidino}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 79-2. Rendimiento 61 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,64-1,98 (10H, m), 2,05-2,37 (6H, m), 2,52-2,64 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,74-2,81 (1H, m), 3,63-3,81 (5H, m), 4,07 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J=8,8, 2,2$ Hz), 7,04 (1H, dd,

J=8,8, 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,75 (1H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo 231

N-(3-{4-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)sulfanil]-piperidino}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 80-2. Rendimiento 49 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,63-2,05 (10H, m), 2,17-2,38 (6H, m), 2,53-2,64 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,74-2,81 (1H, m), 3,58-3,82 (4H, m), 3,82-3,98 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,27 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,65, (1H, d, J=8,4 Hz) 7,84 (1H, d, J=2,2 Hz)

[0151]

Ejemplo 232

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-{3-[4-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, se sintetizó clorhidrato de 2-(4-piperidinilsulfanil)-1,3-tiazol utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 36.

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el clorhidrato obtenido de 2-(4-piperidinilsulfanil)-1,3-tiazol. Rendimiento 84 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,64-2,35 (16H, m), 2,52-2,63 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,63-2,74 (1H, m), 3,55-3,76 (5H, m), 7,03 (1H, dd, $J=8,4, 2,2$ Hz), 7,24 (1H, d, $J=3,6$ Hz), 7,31 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,70 (1H, d, $J=3,6$ Hz)

Ejemplo 233

4-{{1-(3-{{[(1-acetil-4-piperidinil)carbonil]-3,4-dicloroanilino}propil)-4-piperidinil]metil}benzoato de metilo

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 81. Rendimiento 83 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24-1,90 (14H, m), 2,05 (3H, s), 2,29 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,25-2,36 (1H, m), 2,57 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,81-2,92 (3H, m), 3,65 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 3,74-3,80 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,50-4,56 (1H, m), 7,04 (1H, dd, $J=8,8, 2,2$ Hz), 7,12 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,32 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,94 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo 234

1-acetil-N-{3-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 82-2. Rendimiento 61 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,40-1,81 (7H, m), 1,87-1,96 (3H, m), 2,00-2,20 (1H, m), 2,05 (3H, s), 2,27-2,34 (3H, m), 2,80-3,00 (3H, m), 3,30-3,50 (3H, m), 3,60-3,67 (2H, m), 3,74-3,82 (1H, m), 4,49-4,56 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J=8,6, 2,2 Hz), 7,29 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,57-7,69 (2H, m), 8,01-8,05 (1H, m), 8,22-8,25 (1H, m)

Ejemplo 235

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(2-tienilsulfanil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, se sintetizó clorhidrato de 2-(4-piperidinilsulfanil)tiofeno utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 40.

Utilizando el anterior clorhidrato obtenido de 2-(4 piperidinilsulfanil)tiofeno, el compuesto que figura en el título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 211. Rendimiento 77 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,50-1,96 (12H, m), 1,96 (3H, s), 2,28 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,28-2,42 (2H, m), 2,75-2,92 (4H, m), 3,64 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,74-3,81 (1H, m), 4,49-4,56 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J=5,2, 3,6 Hz), 7,11 (1H, dd, J=3,6, 1,0 Hz), 7,24 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,30 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,36 (1H, dd, J=5,2, 1,0 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz)

[0152]

Ejemplo 236

4-({1-[3-(3,4-dicloro{[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]carbonil} anilino)propil]-4-piperidinil} metil)benzoato de metilo

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 81. Rendimiento 62 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23-1,42 (13H, m), 2,20-2,40 (3H, m), 2,52-2,59 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,80-2,89 (2H, m), 3,62-3,76 (4H, m), 3,90 (3H, s), 7,06 (1H, dd, J=8,4, 2,6 Hz), 7,19 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 237

N-{3-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 82-2. Rendimiento 33 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,58-2,34 (15H, m), 2,51-2,62 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,95-2,98 (2H, m), 3,30-3,50 (1H, m), 3,60-3,75 (4H, m), 7,01 (1H, dd, J=8,4,2,4 Hz), 7,28 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,57-7,70 (2H, m), 8,01-8,05 (1H, m), 8,21-8,26 (1H, m)

Ejemplo 238

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-{3-[4-(2-tienilsulfanil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, se sintetizó clorhidrato de 2-(4-piperidinilsulfanil)tiofeno utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 40.

Utilizando el clorhidrato obtenido de 2-(4-piperidinilsulfanil)tiofeno, el compuesto que figura en el título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 215. Rendimiento 65 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,51-1,69 (6H, m), 1,79-2,05 (6H, m), 2,20-2,31 (3H, m), 2,51-2,62 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,74-2,83 (3H, m), 3,60-3,76 (4H, m), 6,99 (1H, dd, J=5,4, 3,6 Hz), 7,02 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,11 (1H, dd, J=3,6, 1,0 Hz), 7,30 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J=5,4, 1,0 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz)

[0153]

Ejemplo 239

Ácido 4-{{1-(3-{{[(1-acetil-4-piperidinil)carbonil]-3,4-dicloroanilino}propil)-4-piperidinil}metil}benzoico

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 233 (220 mg, 0,37 mmol) en etanol (2 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0,56 ml, 0,56 mmol), y la mezcla se agitó a 80° C durante 3 horas. A la mezcla se agregó por goteo una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (0,56 ml, 0,56 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía de flash en columna (gel de sílice 20 g, diclorometano/metanol=20/1 a 2/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter diisopropílico, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (120 mg, 0,21 mmol, rendimiento 56 %) como una sustancia amorfa blanca.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,53-2,09 (11H, m), 2,05 (3H, s), 2,38-2,49 (2H, m), 2,69 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,87-2,99 (3H, m), 3,06-3,14 (2H, m), 3,49-3,55 (2H, m), 3,73-3,89 (3H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 7,26 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,38 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,68 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 240

Ácido 4-({1-[3-(3,4-dicloro{[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]carbonil}anilino)propil]-4-piperidinil}metil)benzoico

De una manera similar al Ejemplo 239, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 236. Rendimiento 97 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,51-1,95 (11H, m), 2,20-2,40 (1H, m), 2,40-2,60 (2H, m), 2,67 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,73 (3H, s), 2,80-3,10 (4H, m), 3,46-4,89 (6H, m), 7,23 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,36 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,68 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,91 (2H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo 241

N-{3-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 190, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidina. Rendimiento 67 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,62-2,70 (17H, m), 2,74 (3H, s), 2,99-3,12 (2H, m), 3,63-3,81 (4H, m), 4,60-4,78 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,29-7,62 (5H, m), 8,05 (1H, br d, J=8,0 Hz)

Ejemplo 242

1-acetil-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(3-piridilamino)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 209, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-aminopiridina. Rendimiento 34 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,40-1,95 (9H, m), 2,06 (3H, s), 1,98-2,19 (3H, m), 2,23-2,50 (4H, m), 2,75-2,97 (3H, m), 3,18-3,40 (1H, br s), 3,55-3,85 (4H, m), 4,47-4,60 (1H, m), 6,84 (1H, ddd, J=1,0, 2,6, 8,0 Hz), 7,00-7,10 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,93 (1H, dd, J=1,4, 4,6 Hz), 8,00 (1H, d, J=2,6 Hz)

[0154]

Ejemplo 243

1-acetil-N-(3-{4-[4-(aminosulfonil)bencil]-piperidino}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 83-2. Rendimiento 64 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,30-1,40 (2H, m), 1,20-1,95 (1H, m), 2,05 (3H, s), 2,20-2,45 (4H, m), 2,59 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,78-2,95 (3H, m), 3,60-3,85 (3H, m), 4,45-4,60 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,22-7,35 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4), 7,83 (2H, d, H=8,4)

Ejemplo 244

N-(3-{4-[4-(aminosulfonil)bencil]-piperidino}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 190, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 83-2. Rendimiento 66 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,45-2,00 (11H, m), 2,10-2,40 (3H, m), 2,45-2,65 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,70-2,98 (2H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 7,04 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,26-7,34 (3H, m), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 245

624

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(metilamino)sulfonil]bencil}-piperidino)propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 84-2. Rendimiento 58 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,45-2,00 (10H, m), 2,06 (3H, s), 2,21-2,47 (3H, m), 2,59 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,67 (3H, d, J=5,4 Hz), 2,75-2,98 (3H, m), 3,60-3,88 (3H, m), 4,22-4,40 (1H, m), 4,46-4,60 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J=2,4, 7,4 Hz), 7,26-7,37 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,76 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 246

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(metilamino)sulfonil]bencil}-piperidino)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 190, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 84-2. Rendimiento 60 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,50-2,00 (10H, m), 2,13-2,35 (3H, m), 2,46-2,66 (4H, m), 2,67 (3H, d, J=6,4 Hz), 2,74 (3H, s), 2,78-2,90 (2H, m), 3,58-3,80 (4H, m), 4,21-4,35 (1H, m), 7,03 (2H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,27-7,35 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,76 (2H, d, J=8,4 Hz)

[0155]

Ejemplo 247

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(dimetilamino)sulfonyl]benzyl}-piperidino)propyl]-4-piperidinecarboxamide

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 85-2. Rendimiento 20 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,43 (2H, m), 1,45-1,98 (12H, m), 2,05 (3H, s), 2,15-2,50 (3H, m), 2,60 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,70 (6H, s), 2,75-2,98 (3H, m), 3,59-3,86 (3H, m), 4,47-4,60 (1H, m), 7,05 (1H, d, J=2,6, 8,4 Hz), 7,29 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 248

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(dimetilamino)sulfonyl]benzyl}-piperidino)propyl]-1-(methylsulfonyl)-4-piperidinecarboxamide

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 85-2. Rendimiento 19 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,45 (2H, m), 1,47-2,02 (11H, m), 2,15-2,40 (3H, m), 2,45-2,67 (4H, m), 2,70 (6H, s), 2,73 (3H, s), 2,80-2,95 (2H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 7,06 (1H, d, J=2,4, 8,6 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,78 (2H, d, J=8,2 Hz)

Ejemplo 249

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-metoxibencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 87-1. Rendimiento 81 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,15-1,35 (3H, m), 1,54-1,90 (13H, m), 2,06 (3H, s), 2,21-2,41 (3H, m), 2,45 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,75-2,90 (3H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,46-4,60 (1H, m), 6,81 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,31 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 250

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-metoxibencil)piperidino]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 190, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 87-1. Rendimiento 73 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15-1,35 (2H, m), 1,55-2,00 (11H, m), 2,10-2,35 (3H, m), 2,46 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,45-2,65 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,74-2,90 (2H, m), 3,58-3,77 (4H, m), 3,79 (3H, s), 6,81 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,00-7,08 (3H, m), 7,31 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=8,6$ Hz)

[0156]

Ejemplo 251

1-acetil-N-(3-{4-[3-(aminosulfonil)-4-metoxibencil]-piperidino}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 87-4. Rendimiento 54 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10-1,35 (2H, m), 1,50-1,92 (11H, m), 2,06 (3H, s), 2,21-2,43 (4H, m), 2,51 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,76-2,98 (3H, m), 3,60-3,88 (3H, m), 3,99 (3H, s), 4,47-4,60 (1H, m), 5,02-5,11 (2H, m), 6,94 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J=2,2, 8,4$ Hz), 7,28-7,34 (2H, m), 7,53 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,68 (1H, d, $J=2,2$ Hz)

Ejemplo 252

N-(3-{4-[3-(aminosulfonil)-4-metoxibencil]-piperidino}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 190, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 87-4. Rendimiento 73 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,17-1,38 (2H, m), 1,50-2,02 (11H, m), 2,20-2,34 (3H, m), 2,45-2,66 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,68-2,92 (2H, m), 3,99 (3H, s), 5,00-5,17 (2H, m), 6,96 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,02 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,27-7,33 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J=2,2 Hz)

Ejemplo 253

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-piperidino}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 190, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 86-2. Rendimiento 66 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,43-1,98 (12H, m), 2,18-2,36 (2H, m), 2,45-2,68 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,78-2,91 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,60-3,81 (4H, m), 7,03 (2H, dd, J=2,8, 8,4 Hz), 7,30-7,35 (3H, m), 7,52 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,4 Hz)

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,90 (2H, m), 2,20 (2H, m), 3,01 (2H, dt, J=3,3, 12,9 Hz), 3,4-3,65 (3H, m), 7,43 (2H, m), 7,99 (2H, m)

Ejemplo de referencia 64-1

1-tert-butoxicarbonil-4-(2-naftiltio)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-naftalentiol. Rendimiento 82 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,57 (2H, m), 1,96 (2H, m), 2,94 (2H, ddd, J=2,9, 10,6, 13,5 Hz), 3,33 (1H, tt, J=4,0, 10,3 Hz), 3,98 (2H, br d, J=12,8 Hz), 7,4-7,55 (3H, m), 7,7-7,95 (4H, m)

Ejemplo de referencia 64-2

Clorhidrato de 4-(2-naftiltio)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 64-1. Rendimiento 95 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,80 (2H, dtd, J=4,0, 10,5, 14,7 Hz), 2,23 (2H, m), 3,09 (2H, ddd, J=3,1, 10,9, 13,2 Hz), 3,42 (2H, td, J=4,1, 13,2 Hz), 3,58 (1H, tt, J=3,9, 10,1 Hz), 7,45-7,6 (3H, m), 7,8-7,9 (3H, m), 7,99 (1H, d, J=1,8 Hz)

Ejemplo de referencia 65-1

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorofenilsulfonil)piperazina

A la solución de 1-tert-butoxicarbonilpiperazina (1,86 g, 10,0 mmol) y trietilamina (1,67 ml, 12,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se agregó cloruro de 4-fluorobencensulfonilo (2,34 g, 12,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla se agregó agua (30 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo (70 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (30 ml), ácido clorhídrico 1 N (10 ml x 3), una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (10 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter diisopropílico, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter diisopropílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,94 g, 5,6 mmol, rendimiento 56 %) como cristales blancos.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,41 (9H, s), 2,97 (4H, t, J=5,1 Hz), 3,52 (4H, t, J=5,1 Hz), 7,24 (2H, m), 7,77 (2H, m)

Ejemplo de referencia 65-2

Clorhidrato de 1-(4-fluorofenilsulfonil)piperazina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 65-1. Rendimiento 87 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3,15-3,45 (8H, m), 7,41 (2H, m), 7,91 (2H, m)

[0065]

Ejemplo de referencia 66

2-clorhidrato de 4-cloro-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-3-(trifluorometil)anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina. Rendimiento 40 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,35-1,65 (2H, m), 1,65-2,15 (5H, m), 2,61 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,91 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,25 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,56 (2H, br d, $J=12,8$ Hz), 6,85 (1H, dd, $J=3,1, 8,6$ Hz), 7,01 (1H, d, $J=3,1$ Hz), 7,1-7,4 (6H, m).

Ejemplo de referencia 67

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil)-4-metoxianilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(4-fluorobencil)piperidina y 3-cloro-4-metoxianilina. Rendimiento 65 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,4-2,0 (5H, m), 2,22 (2H, m), 2,60 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,95 (2H, dt, $J=2,2, 12,7$ Hz), 3,21 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,58 (2H, br d, $J=12,2$ Hz), 3,93 (3H, s), 7,01 (2H, m), 7,20 (2H, m), 7,25 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J=2,7, 8,9$ Hz), 7,63 (1H, d, $J=2,7$ Hz)

Ejemplo de referencia 68

2-clorhidrato de 3-cloro-4-etoxi-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(4-fluorobencil)piperidina y 3-cloro-4-etoxianilina. Rendimiento 64 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,4-2,0 (5H, m), 1,44 (3H, t, $J= 6,9$ Hz), 2,20 (2H, m), 2,61 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,94 (2H, m), 3,20 (2H, m), 3,46 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,57 (2H, br d, $J=11,4$ Hz), 4,16 (2H, q, $J=6,9$ Hz), 7,01 (2H, m), 7,20 (2H, m), 7,21 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J=2,8, 9,0$ Hz), 7,58 (1H, d, $J=2,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 69

2-clorhidrato de 3-bromo-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-(trifluorometoxi)anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(4-fluorobencil)piperidina y 3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina. Rendimiento 56 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,4-2,0 (5H, m), 2,12 (2H, m), 2,60 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,94 (2H, m), 3,20 (2H, m), 3,34 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 3,57 (2H, br d, $J=12,4$ Hz), 7,01 (2H, m), 7,07 (1H, dd, $J=2,6, 9,2$ Hz), 7,20 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,36 (1H, d, $J=2,6$ Hz)

[0066]

Ejemplo de referencia 70-1

2-cloro-N-(3,4-diclorofenil)acetamida

3,4-dicloroanilina (8,10 g, 50,0 mmol) se disolvió en THF (50 ml). A la solución se agregó ácido cloroacético anhidro (9,40 g, 55,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (50 ml, 20 ml x 2), una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter

diisopropílico (30 ml), y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter diisopropílico (10 ml x 3), y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (8,08 g) como cristales blancos. El filtrado se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó un solvente mezclado de éter diisopropílico/hexano (1/1) (30 ml), y los precipitados se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con un solvente mezclado de éter diisopropílico/hexano (1/1) (10 ml x 3), y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (3,01 g) como cristales blancos. Rendimiento (11,09 g, 93 %, 46,5 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,20 (2H, s), 7,38 (1H, dd, J=1,9, 8,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J=0,8, 8,8 Hz), 7,80 (1H, dd, J=0,8, 1,9 Hz), 8,22 (1H, br s)

Ejemplo de referencia 70-2

2-[4-(4-fluorobencil)piperidino]-N-(3,4 diclorofenil)acetamida

A una solución de 4-(4-fluorobencil)piperidina (4,25 g, 22,0 mmol) en DMF (50 ml) se agregaron sucesivamente 2-cloro-N-(3,4-diclorofenil)acetamida (Ejemplo de referencia 70-1, 4,77 g, 20,0 mmol) y carbonato de potasio (3,04 g, 22,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó acetato de etilo (70 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml, 10 ml x 2), una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio

y se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó un solvente mezclado de éter diisopropílico/éter dietílico (2/1) (30 ml), y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter diisopropílico (15 ml x 4), y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (5,90 g) como cristales blancos. El filtrado se concentró. Al concentrado se agregó un solvente mezclado de éter diisopropílico/éter dietílico (2/1) (15 ml), y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter diisopropílico (5 ml x 4), y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,20 g) como cristales blancos. Rendimiento: 7,10 g, 90 %, 7,10 g, 18,0 mmol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,2-1,8 (5H, m), 2,21 (2H, dt, J=2,1, 11,6 Hz), 2,55 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,86 (2H, br d, J=11,8 Hz), 3,08 (2H, s), 6,97 (2H, m), 7,10 (2H, m), 7,37 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J=2,5, 8,5 Hz), 7,77 (1H, d, J=2,5 Hz), 9,26 (1H, br s)

[0067]

Ejemplo de referencia 70-3

2-clorhidrato de 3,4-dicloro-N-{2-[4-(4-fluorobencil)piperidino]etil}anilina

A una solución de 2-[4-(4-fluorobencil)piperidino]-N-(3,4-diclorofenil)acetamida (Ejemplo de referencia 70-2, 3,95 g, 10,0 mmol) en THF (30 ml) se agregó por goteo sulfuro de dimetil-borano (3,0 ml) a

temperatura ambiente con agitación. La mezcla se agitó durante 3 horas a reflujo. A la mezcla se agregó por goteo metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla se agregó una solución cloruro de hidrógeno 1 N en éter dietílico (30 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. A la mezcla se agregó metanol (30 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con acetato de etilo, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (4,07 g, 9,0 mmol, 90 %) como cristales blancos.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,4-2,0 (5H, m), 2,60 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,98 (2H, m), 3,28 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 3,53 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 3,61 (2H, br d, $J=12,4$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J=2,6, 8,8$ Hz), 6,85 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 7,01 (2H, m), 7,20 (2H, m), 7,24 (1H, d, $J=8,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 71-1

Clorhidrato de 3,4-dicloro-N-(4-clorobutil)anilina

De una manera similar a los Ejemplos de referencia 56-1 y 56-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 1-bromo-4-clorobutano.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,75-2,05 (4H, m), 3,43 (2H, m), 3,64 (2H, m), 7,44 (1H, dd, $J=2,8, 8,8$ Hz), 7,72 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 7,72 (1H, d, $J=8,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 71-2

1-acetil-N-(4-clorobutil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 56-3, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 71-1.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,45-1,9 (8H, m), 2,06 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,87 (1H, m), 3,55 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,68 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,78 (1H, brd, J=12,8 Hz), 4,54 (1H, brd, J=12,8 Hz), 7,05 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,4 Hz)

[0068]

Ejemplo de referencia 72-1

4-[4-(1H-tetrazol-1-il)anilino]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

A una solución de 4-(1H-tetrazol-1-il)anilina (2 g, 12,4 mmol) y 1-tert-butoxicarbonil-4-piperidona (3,71 g, 18,6 mmol) en THF (15 ml) se agregaron sucesivamente ácido acético (1,42 ml, 24,8 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (49,18,6 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 horas. A la mezcla se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (4 g, 18,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla se agregó una solución

acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml), y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter diisopropílico (20 ml), y los precipitados resultantes se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (4,2 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22-1,67 (2H, m), 1,48 (9H, s), 2,00-2,14 (2H, m), 2,88-3,02 (2H, m), 3,40-3,60 (1H, m), 3,80-4,14 (3H, m), 6,70 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 7,43 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 8,83 (1H, s)

Ejemplo de referencia 72-2

2-clorhidrato de N-[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-piperidinamina

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 72-1 (1 g, 2,9 mmol) en metanol (5 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó éter diisopropílico (20 ml). Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con éter diisopropílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1 g) como polvos blancos.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,60-2,10 (4H, m), 2,80-3,08 (2H, m), 3,28-3,34 (1H, m), 3,57-3,64 (2H, m), 6,24 (2H, br s), 6,88 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,8 Hz), 9,13 (2H, br s), 9,89 (1H, s)

Ejemplo de referencia 73-1

4-(4-cianoanilino)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-cianoanilina. Rendimiento 73 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,27-1,47 (2H, m), 1,47 (9H, s), 2,00-2,05 (2H, m), 2,87-3,00 (2H, m), 3,40-3,49 (1H, m), 4,04-4,11 (3H, m), 6,55 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 73-2

2-clorhidrato de 4-(4-piperidinilamino)benzonitrilo

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 73-1. Rendimiento 100 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,80-2,00 (2H, m), 2,14-2,19 (2H, m), 3,03-3,08 (2H, m), 3,31-3,50 (2H, m), 3,60-3,80 (1H, m), 6,47 (2H, br s), 6,72 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,38 (2H, d, J=8,8 Hz), 9,40-9,60 (2H, m)

[0069]

Ejemplo de referencia 74-1

4-(1,4, 7b-triazaciclopenta[cd]inden-2-ilsulfanil)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

A una solución de tert-butil 4-[(metilsulfonil)oxi]-1 piperidincarboxilato (3,5 g, 12,5 mmol) en DMF (60 ml) se agregaron 1,4, 7b-triazaciclopenta[cd]inden-2-tiol (3,7 g, 21,3 mmol) y DBU (3,7 ml, 25 mmol), y la mezcla se agitó a 80° C durante 11 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó agua (200 ml). La mezcla se extrajo con una solución mixta de THF y acetato de etilo (3/2, 500 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía de flash en columna (gel de sílice 30 g, acetato de etilo/hexano = 1/2 a 1/0), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter diisopropílico y los precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (2,59,7 mmol) como cristales pulverulentos amarillentos.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,49 (9H, s), 1,75-1,94 (2H, m), 2,26-2,35 (2H, m), 3,15-3,29 (2H, m), 3,98-4,05 (2H, m), 4,25-4,40 (1H, m), 7,78 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,93 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,04 (1H, t, J=8,0 Hz), 8,49 (1H, s)

Ejemplo de referencia 74-2

Clorhidrato de 2-(4-piperidinilsulfanil)-1,4, 7b-triazaciclopenta[cd]inden

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 74-1. Rendimiento 100 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,07-2,27 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 2,80-3,50 (4H, m), 4,42-4,53 (1H, m), 7,30 (1H, br s), 8,11 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,22 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,37 (1H, t, J=7,6 Hz), 9,30 (1H, s), 9,50 (1H, br s)

Ejemplo de referencia 75-1

4-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)anilino]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)anilina. Rendimiento 56 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,14-1,56 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,97-2,04 (2H, m), 2,84-2,97 (2H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 4,01-4,26 (2H, m), 4,26-4,40 (2H, m), 6,56 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,82 (2H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 75-2

2-clorhidrato de N-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenil]-4-piperidinamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 75-1. Rendimiento 100 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,88-2,13 (4H, m), 2,81-3,00 (2H, m), 3,33-3,39 (2H, m), 3,57-3,74 (1H, m), 3,80 (2H, brs), 4,87 (2H, t, J=13,2 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,51 (2H, d, J=8,6 Hz), 8,93-8,98 (1H, m), 9,20-9,40 (1H, m)

[0070]

Ejemplo de referencia 76-1

4-[acetil-4-(2,2,3,3,3 pentafluoropropoxi)anilino]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 75-1 (1 g, 2,4 mmol) en THF (10 ml) se agregó trietilamina (1,5 ml, 10,5 mmol) y bromuro de acetilo (0,63 ml, 8,4 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas bajo enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,05 N (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100

ml) sucesivamente, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro concentrado a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía de flash en columna (gel de sílice 20 g, acetato de etilo/hexano=1/2 a 1/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter diisopropílico (10 ml) y los precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (339 mg, 0,85 mmol) como cristales blancos pulverulentos.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,90-1,30 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,70-1,80 (2H, m), 1,75 (3H, s), 2,73-2,86 (2H, m), 4,08-4,15 (2H, m), 4,45 (2H, t, J=12,0 Hz), 4,69-4,81 (1H, m), 6,97 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,04 (2H, d, J=9,2 Hz)

Ejemplo de referencia 76-2

Clorhidrato de N-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenil]-N-(4-piperidinil)acetamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 76-1. Rendimiento 71 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,52 (2H, m), 1,64 (3H, s), 1,84-1,95 (2H, m), 2,92-3,05 (2H, m), 3,21-3,27 (2H, m), 4,62-4,74 (1H, m), 4,88 (2H, t, J= Hz), 7,16 (2H, d, J= Hz), 7,23 (2H, d, J= Hz), 8,63 (2H, br s)

Ejemplo de referencia 77-1

4-(4-nitroanilino)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-nitroanilina. Rendimiento 28 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,31-1,47 (2H, m), 1,47 (9H, s), 2,03-2,07 (2H, m), 2,89-3,00 (2H, m), 3,47-3,61 (1H, m), 4,07-4,13 (2H, m), 4,38-4,14 (1H, m), 6,53 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,09 (2H, d, J=9,0 Hz)

Ejemplo de referencia 77-2**2-clorhidrato de N-(4-nitrofenil)-4-piperidinamina**

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 77-1. Rendimiento 100 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆-CDCl₃) δ: 1,85-2,02 (2H, m), 2,15-2,20 (2H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,93-3,50 (2H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 5,96 (2H, br s), 6,69 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,99 (2H, d, J=9,2 Hz), 9,20-9,60 (2H, m)

[0071]

Ejemplo de referencia 78-1

4-[acetil-4-(1H-tetrazol-1-il)anilino]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 72-1 (1 g, 2,9 mmol) en DMF (10 ml) se agregaron sucesivamente piridina (0,48 ml, 7,25 mmol) y cloruro de acetilo (0,25 ml, 3,5 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,05 N (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 15 g, acetato de etilo/hexano = 1/1 a 1/0), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter diisopropílico (10 ml) y los precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (589 mg, 1,52 mmol) como cristales pulverulentos blancos.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,07-1,32 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,80-1,90 (2H, m), 1,81 (3H, s), 2,75-2,88 (2H, m), 4,10-4,18 (2H, m), 4,76-4,88 (1H, m), 7,35 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,8 Hz), 9,08 (1H, s)

Ejemplo de referencia 78-2

Clorhidrato de N-(4-piperidinil)-N-[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acetamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 78-1. Rendimiento 96 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,02-1,60 (2H, m), 1,71 (3H, s), 1,91-1,98 (2H, m), 2,92-3,10 (2H, m), 3,17-3,29 (2H, m), 4,60-4,90 (1H, m), 7,58 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,07 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,50-8,60 (1H, m), 8,92-9,20 (1H, m), 10,22 (1H, s)

Ejemplo de referencia 79-1

4-[(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-il)sulfanil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

A la mezcla de 4-hidroxi-1 piperidincarboxilato de butilo terciario (2 g, 10 mmol), 6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-tiol (2,54 g, 12 mmol), trifenilfosfina (3,9 g, 15 mmol) y THF (60 ml) se agregó por goteo a una solución de azodicarboxilato de dietilo al 40 % en tolueno (5,23 g, 15 mmol) bajo enfriamiento con hielo durante un período de 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el concentrado se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N (30 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una

cromatografía de flash en columna (gel de sílice 50 g, acetato de etilo/hexano=1/20 a 1/5), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó hexano (10 ml) y los precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (2,6 g, 6,5 mmol) como cristales pulverulentos blancos.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,46 (9H, s), 1,62-1,81 (2H, m), 2,12-2,20 (2H, m), 3,02-3,16 (2H, m), 3,92-4,02 (3H, m), 4,07 (2H, q, J=7,0 Hz), 7,01 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 7,22 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,76 (1H, d, J=8,8 Hz)

[0072]

Ejemplo de referencia 79-2

Clorhidrato de 6-etoxi-2-(4-piperidinilsulfanil)-1,3-benzotiazol

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 79-1. Rendimiento 100 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,37 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,87-2,07 (2H, m), 2,26-2,35 (2H, m), 3,00-3,33 (4H, m), 4,03-4,13 (1H, m), 4,08 (2H, q, J=7,0 Hz), 7,05 (1H, dd, J=8,8, 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,76 (1H, d, J=8,8 Hz), 9,23 (2H, br s)

Ejemplo de referencia 80-1

4-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)sulfanil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

De una manera similar al Ejemplo de referencia 79-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 5-cloro-1,3-benzotiazol-2-tiol. Rendimiento 40 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,64-1,81 (2H, m), 2,16-2,21 (2H, m), 3,07-3,17 (2H, m), 3,93-4,16 (3H, m), 7,28 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,86 (1H, d, J=2,0 Hz)

Ejemplo de referencia 80-2

Clorhidrato de 5-cloro-2-(4-piperidinilsulfanil)-1,3-benzotiazol

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 80-1. Rendimiento 100 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,89-2,09 (2H, 2,29-2,38 (2H, m), 3,00-3,34 (4H, m), 4,11-4,25 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,93 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,07 (1H, d, J=8,4 Hz), 9,23 (2H, br s)

Ejemplo de referencia 81

Clorhidrato de 4-(4-piperidinilmetil)benzoato de metilo

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(bromometil)benzoato de metilo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,28-1,84 (5H, m), 2,62 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,70-2,83 (2H, m), 3,18-3,24 (2H, m), 3,84 (3H, s), 7,34 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,90 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,95 (2H, br s)

[0073]

Ejemplo de referencia 82-1

4-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 39 (340 mg, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó ácido m-cloroperbenzoico (445 mg, 2,6 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregó carbonato saturado de hidrógeno sódico (20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía de flash en columna (gel de sílice 20 g, acetato de etilo/hexano=1/10 a 1/5), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (294 mg, 0,77 mmol) como cristales blancos.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,75-1,96 (2H, m), 2,10-2,16 (2H, m), 2,70-2,82 (2H, m), 3,55-3,71 (1H, m), 4,25-4,31 (2H, m), 7,58-7,71 (2H, m), 7,99-8,06 (1H, m), 8,02-8,27 (1H, m)

Ejemplo de referencia 82-2

Clorhidrato de 2-(4-piperidinilsulfonil)-1,3-benzotiazol

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 82-1. Rendimiento 85 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,87-2,08 (2H, m), 2,19-2,25 (2H, m), 2,88-2,99 (2H, m), 3,35-3,41 (2H, m), 4,03-4,15 (1H, m), 7,68-7,81 (2H, m), 8,25-8,43 (2H, m), 9,02 (2H, br s)

Ejemplo de referencia 83-1

4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]bencensulfonamida

Al ácido clorosulfúrico (3,1 ml) se agregó por goteo una solución de 1-acetil-4-bencilpiperidina (2,0 g) en cloroformo (5 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para

obtener derivados de la clorosulfona (1,87 g). Una solución de los derivados
Una solución de los derivados de la clorosulfona anterior (1,04 g), agua
amoniaca al 10 % (12 ml) y trietilamina (0,92 ml) en THF (20 ml) se
calentó durante 1,5 hora a reflujo. El solvente orgánico se destiló y el
residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una
solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y
se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una
cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 8/1), y
la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el
compuesto que figura en el título (0,755 g, 2,55 mmol, rendimiento 78 %)
como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,03-1,32 (2H, m), 1,58-1,90 (3H, m), 2,08 (3H, s),
2,48 (1H, dt, $J=2,8, 13,2$ Hz), 2,98 (1H, dt, $J=2,2, 12,4$ Hz), 3,70-3,87 (1H,
m), 4,53-4,67 (1H, m), 4,90-5,05 (2H, m), 7,29 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,86 (2H,
d, $J=8,4$ Hz)

[0074]

Ejemplo de referencia 83-2

Clorhidrato de 4-(4-piperidinilmetil)bencensulfonamida

Al compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 83-1 (755 mg) se
agregó ácido clorhídrico concentrado (10 ml), y la mezcla se calentó a

reflujo durante 4,5 horas. El solvente orgánico se destiló para obtener el producto deseado (708 mg, 2,43 mmol, rendimiento 95 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,32-1,58 (2H, m), 1,78-2,05 (3H, m), 2,71 (2H, d, J=6,8 Hz), 2,83-3,02 (2H, m), 3,28-3,43 (2H, m), 7,38 (2H, d, H=8,4 Hz), 7,83 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 84-1

N-metil-4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]bencensulfonamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 83-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando una solución acuosa de metilamina al 40 %. Rendimiento 46 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,30 (2H, m), 1,60-1,93 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,40-2,60 (2H, m), 2,63 (2H, dd, J=2,2, 7,0 Hz), 2,72 (6H, s), 2,90-3,07 (1H, m), 3,72-3,88 (1H, m), 4,56-4,70 (1H, m), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,71 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 84-2

Clorhidrato de N-metil-4-(4-piperidinilmetil)bencensulfonamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 83-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 84-1. Rendimiento 90 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,30-1,60 (2H, m), 1,78-2,05 (3H, m), 2,71 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,83-3,04 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,77 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 85-1

N,N-dimetil-4-[(1-acetil-4 piperidinil)metil]bencensulfonamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 83-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando una solución acuosa de dimetilamina al 50 %. Rendimiento 56 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,30 (2H, m), 1,60-1,91 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,49 (1H, dt, J=2,6,12,8 Hz), 2,63 (1H, d, J=8,4 Hz), 2,67 (3H, d, J=6,2 Hz), 2,99 (1H, dt, J=2,6, 12,8 Hz), 3,73-3,86 (1H, m), 4,53-4,80 (2H, m), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,79 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 85-2

Clorhidrato de N,N-dimetil-4-(4-piperidinilmetil)bencensulfonamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 83-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 85-1. Rendimiento 95 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,30-1,55 (2H, m), 1,78-2,02 (3H, m), 2,69 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,73 (6H, s), 2,81-3,03 (2H, m), 3,33-3,48 (2H, m), 7,38 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J=8,4 Hz) 104

[0075]

Ejemplo de referencia 86-1

1-acetil-4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina

N-acetil-4-bencilpiperidina (508 mg) se agregó al ácido clorosulfónico (1,66 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener derivados de la clorosulfona. A una mezcla de sulfito de sodio (627mg) y carbonato de hidrógeno sódico (1,25 g) se agregó agua (5 ml), y la temperatura de la mezcla se ajustó en 75° C. A la mezcla se agregaron por goteo los derivados de la clorosulfona anteriores, y la mezcla se calentó durante 1 hora. A la mezcla se agregaron ácido cloroacético (706 mg) y una solución acuosa de 50 % hidróxido de sodio (0,6 ml), y la mezcla se calentó durante 24 horas a reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se ajustó al valor de pH 5 agregando ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de

sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=5/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (347 mg, 1,18 mmol, rendimiento 50 %) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,05-1,30 (2H, m), 1,60-1,94 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,49 (1H, dt, $J=2,6, 13,2$ Hz), 2,65 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 2,99 (1H, dt, $J=2,6, 13,2$ Hz), 3,06 (3H, s), 3,73-3,87 (1H, m), 4,55-4,69 (1H, m), 7,34 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,87 (2H, d, $J=8,2$ Hz)

Ejemplo de referencia 86-2

Clorhidrato de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 83-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 86-1. Rendimiento 96 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,32-1,58 (2H, m), 1,79-2,10 (3H, m), 2,73 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 2,84-3,04 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,29-3,44 (2H, m), 7,48 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,89 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo de referencia 87-1

Clorhidrato de 4-(4-metoxibencil)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando cloruro de 4-metoxibencilo.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 128-1,55 (2H, m), 1,73-1,95 (3H, m), 2,55 (2H, d, J=6,8 Hz), 2,92 (2H, dt, J=3,0, 13,0 Hz), 3,29-3,43 (2H, m), 3,75 (3H, s), 6,84 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,09 (2H, d, J=8,4 Hz)

[0076]

Ejemplo de referencia 87-2

1-acetil-4-(4-metoxibencil)piperidina

A una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 87-1 (2,13 g) en THF (50 ml) se agregó trietilamina (4,6 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó por goteo cloruro de acetilo (1,05 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 25 horas mientras que la temperatura de la mezcla se elevó gradualmente a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se separó en agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (2,08 g, 8,42 mmol, rendimiento 96 %) como una sustancia oleosa incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,02-1,25 (2H, m), 1,60-1,78 (3H, m), 2,07 (3H, s), 2,39-2,55 (3H, m), 2,96 (1H, dt, J=2,2, 13,2 Hz), 3,79 (3H, s), 3,70-3,85 (1H, m), 4,52-4,67 (1H, m), 6,83 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,05 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 87-3

5-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]-2-metoxibencensulfonamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 83-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 87-2. Rendimiento 24 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00-1,25 (2H, m), 1,60-1,83 (3H, m), 2,07 (3H, s), 2,54 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,38-2,56 (1H, m), 2,87-3,05 (1H, m), 3,72-3,85 (1H, m), 4,01 (3H, s), 4,52-4,68 (1H, m), 5,08 (2H, br s), 6,98 (1H, d, J=6,4 Hz), 7,29 (1H, dd, J=2,2, 6,4 Hz), 7,71 (1H, d, J=2,2 Hz)

Ejemplo de referencia 87-4

Clorhidrato de 2-metoxi-5-(4-piperidinilmetil)bencensulfonamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 83-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 87-3. Rendimiento 100 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,30-1,55 (2H, m), 1,78-1,95 (3H, m), 2,62 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,85-3,02 (2H, m), 3,28-3,44 (2H, m), 3,96 (3H, s), 7,14 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,41 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,66 (1H, d, J=2,2 Hz)

Ejemplo de referencia 88-1

4-[(4-nitrofenil)sulfanil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

Una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 58-1 (4,45 g), 4-nitrotiofenol (2,97 g) y carbonato de potasio (2,85 g) en DMF (150 ml) se agitó a 70° C durante 23 horas. El solvente se destiló , y al residuo se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con sucesivamente una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N dos veces y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/6), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (2,20 g, 6,51 mmol, rendimiento 41 %) como una sustancia sólida de color amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 1,51-1,72 (2H, m), 1,93-2,10 (2H, m), 3,50 (1H, tt, J=4,0, 10,0 Hz), 3,90-4,06 (2H, m), 7,31 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,15 (2H, d, J=9,2 Hz)

[0077]

Ejemplo de referencia 88-2

4-[(4-aminofenil)sulfanil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

A una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 88-1 (2,2 g), monohidrato de hidrazina (1,3 ml) y carbono activado (0,42 g) en THF (30 ml) se agregó cloruro de hierro (III) (0,105 g), y la mezcla se calentó durante 26 horas a reflujo. Los precipitados se filtraron con celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2/3). y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,99 g, 6,46 mmol, rendimiento 100 %) como una sustancia oleosa incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,32-1,57 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,78-1,93 (2H, m), 2,73-3,01 (3H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 3,90-4,05 (2H, m), 6,62 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 88-3

4-({4-[(metilsulfonil)amino]fenil}sulfanil)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 88-2 (1,99 g) y trietilamina (1,36 ml) en THF (50 ml) se agregó por goteo

cloruro de metansulfonilo (0,65 ml) a 0° C, y la mezcla se agitó durante 50 minutos. La mezcla de reacción se separó en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2/3), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (0,514 g, 1,33 mmol, rendimiento 21 %) como una sustancia oleosa incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,40-1,62 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,83-1,98 (2H, m), 2,82-3,00 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,15 (1H, tt, J=4,0, 10,4 Hz), 3,90-4,05 (2H, m), 7,20 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,29 (1H, brs), 7,41 (2H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 88-4

4-({4-[(metilsulfonil)amino]fenil}sulfonil)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

De una manera similar al Ejemplo de referencia 63-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 88-3. Rendimiento 83 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,45-1,70 (2H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,55-2,75 (2H, m), -2,92-3,10 (1H, m), 3,15 (3H, s), 4,15-4,30 (2H, m), 7,00-7,10 (1H, m), 7,35 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,8 Hz)

[0078]

Ejemplo de referencia 88-5

Clorhidrato de N-[4-(4-piperidinilsulfonil)fenil]metansulfonamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 63-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 88-4. Rendimiento 93 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,75-2,03 (2H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 2,90-3,15 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,40-3,60 (3H, m), 7,47 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,86 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo de referencia 89-1

4-[(4-hidroxifenil)sulfanil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

De una manera similar al Ejemplo de referencia 88-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-hidroxitiofenol. Rendimiento 56 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,41-1,53 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,79-1,95 (2H, m), 2,77-3,08 (3H, m), 3,87-4,05 (2H, m), 5,34 (1H, s), 6,78 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,34 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo de referencia 89-2

4-[(4-hidroxifenil)sulfonyl]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

De una manera similar al Ejemplo de referencia 63-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 89-1. Rendimiento 87 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,45-1,63 (2H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,53-2,77 (2H, m), 3,01 (1H, t, J=3,6, 12,0 Hz), 4,15-4,30 (2H, m), 6,96 (2H, d, J=8,8 Hz.), 7,11 (1H, s), 7,70 (2H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 89-3

4-[[4-(2-butoxi)fenil]sulfonyl]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

Una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 89-2 (0,99 g), éter butil-cloroetilico (0,50 ml), yoduro de potasio (0,58 g) y carbonato de potasio (0,60 g) en DMF (20 ml) se agitó a 80° C durante 5 horas. El solvente se destiló, y al residuo se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2/3), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (0,87 g, 1,96 mmol, rendimiento 68 %) como una sustancia sólida incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,93 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,28-1,48 (4H, m), 1,43 (9H, s), 1,50-1,68 (2H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,55-2,75 (2H, m), 2,90-3,08 (1H, m), 3,54 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,81 (2H, t, J=4,6 Hz), 4,15-4,30 (2H, m), 4,20 (2H, t, J=4,6 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,77 (2H, d, J=8,8 Hz)

[0079]

Ejemplo de referencia 89-4

Clorhidrato de 4-{{4-(2-butoxi)fenil}sulfonil}piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 63-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 89-3. Rendimiento 98 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0,93 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,30-1,68 (4H, m), 1,73-2,00 (2H, m), 2,12-2,30 (2H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,40-3,62 (5H, m), 3,78-3,88 (2H, m), 4,20-4,30 (2H, m), 7,20 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,83 (2H, d, J=9,0 Hz)

Ejemplo de referencia 90-1

4-[(4-metoxifenil)sulfanil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

De una manera similar al Ejemplo de referencia 88-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-metoxitiofenol. Rendimiento 89 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,44-1,60 (2H, s), 1,78-1,95 (2H, m), 2,77-2,93 (2H, m), 3,00 (1H, tt, J=4,0, 10,6 Hz), 3,81 (3H, s), 3,88-4,02 (2H, m), 6,85 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,40 (2H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 90-2

4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

De una manera similar al Ejemplo de referencia 63-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 90-1. Rendimiento 61 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,44-1,69 (2H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,55-2,85 (2H, m), 3,00 (1H, tt, J=4,4, 12,2 Hz), 3,90 (3H, s), 4,13-4,30 (2H, m), 7,03 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,79 (2H, d, J=9,0 Hz)

Ejemplo de referencia 90-3

Clorhidrato de 4-[(4-metoxifenil)sulfonil]piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 63-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 90-1. Rendimiento 100 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,75-2,03 (2H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 2,90-3,12 (2H, m), 3,32-3,60 (3H, m), 3,91 (3H, s), 7,18 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,84 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 91-1

4-metilsulfoniloximetil-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

4-hidroximetil-1-piperidincarboxilato de butilo terciario (5,00 g, 23,2 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (75 ml). A la solución se agregaron trietilamina (2,83 g) y cloruro de metansulfonilo (3,19 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los materiales sólidos resultantes se lavaron con hexano para obtener el compuesto que figura en el título (6,55 g, 22,3 mmol, rendimiento 96 %).

[0080]

Ejemplo de referencia 91-2

4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

4-metilsulfoniloximetil-1-piperidincarboxilato de butilo terciario (0,50 g, 1,7 mmol) se disolvió en dimetilformamida (8 ml). A la solución se agregaron sucesivamente yoduro de potasio (0,37 g), benzimidazol (0,26 g) e hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (0,088 g), y la mezcla se agitó a 60° C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con agua tres veces, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Los materiales sólidos resultantes se recrystalizaron a partir de acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto que figura en el título (0,45 g, 1,4 mmol, rendimiento 82 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,12-1,37 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,50-1,70 (2H, m), 1,92-2,15 (1H, m), 2,63 (2H, t, J=12 Hz), 4,06 (2H, d, J=7,2 Hz), 4,10-4,23 (2H, m), 7,26-7,42 (3H, m), 7,78-7,88 (2H, m)

Ejemplo de referencia 92

4-(1H-indol-1-ilmetil)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

4-metilsulfoniloximetil-1-piperidincarboxilato de butilo terciario (0,200 g, 0,68 mmol) se disolvió en dimetilformamida (8 ml). A la solución se agregaron sucesivamente yoduro de potasio (0,148 g), indol (0,104 g) e hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (0,036 g), y la mezcla se calentó a 60° C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con agua tres veces, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a

presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano = 1 : 4), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (0,194 g, 0,62 mmol, rendimiento 91 %) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10-1,38 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,50-1,63 (2H, m), 1,90-2,12 (1H, m), 2,60 (2H, t, $J=12$ Hz), 4,00 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 4,00-4,20 (2H, m), 6,49 (1H, dd, $J=3,4, 0,8$ Hz), 7,03-7,37 (4H, m), 7,64 (1H, d, $J=7,6$ Hz)

Ejemplo de referencia 93

Clorhidrato de 4-(4-cianobencil)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando bromuro de 4-cianobencilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,89 (5H, m), 2,54-2,69 (2H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 3,41-3,59 (2H, m), 7,25 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,60 (2H, d, $J=8$ Hz), 9,42 (1H, brs), 9,61 (1H, brs)

[0081]

Ejemplo de referencia 94

Clorhidrato de 4-piperonilpiperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando cloruro de piperonilo (producido mediante la reacción de alcohol piperonílico con cloruro de tionilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,61-1,90 (5H, m), 2,51-2,68 (2H, m), 2,73-2,91 (2H, m), 3,44-3,59 (2H, m), 5,93 (2H, s), 6,54-6,75 (3H, m), 9,47 (1H, brs), 9,61 (1H, brs)

Ejemplo de referencia 95-1

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-nitrobencil)piperidina

4-(4-nitrobencil)-1-(trifluoroacetil)piperidina (8 g, 25,2 mmol) se disolvió en etanol (90 ml). A la solución se agregó a una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10 % (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó agua (200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el concentrado se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). A la solución se agregó di-tert-butildicarbonato (5,5 g, 25 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el

concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto que figura en el título (6 g) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo de referencia 95-2

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-aminobencil)piperidina

A la solución de 1-tert-butoxicarbonil-4-(4-nitrobencil)piperidina (4,53 g, 14,2 mmol) en metanol-tetrahidrofurano (1 : 1, 100 ml) se agregaron carbono activado (2 g) y cloruro férrico anhidro (250 mg). A la mezcla se agregó monohidrato de hidrazina (5,64 ml), y la mezcla se calentó durante 26 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el carbono activado se filtró. El carbono activado se lavó con metanol. El filtrado y los lavados se combinaron, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/3) para obtener el compuesto que figura en el título (4 g) como cristales pulverulentos incoloros.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07-1,23 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,57-1,72 (3H, m), 2,42 (2H, d, $J=6$ Hz), 2,56 (2H, d, $J=13$ Hz), 3,57 (2H, br s), 4,06 (2H, d, $J=13$ Hz), 6,61 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 6,92 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

[0082]

Ejemplo de referencia 95-3

Clorhidrato de 4-[4-(1H-tetrazol-1-il)bencil]piperidina

A una solución de 1-tert-butoxicarbonil-4-(4-aminobencil)piperidina (1 g, 3,46 mmol) en ácido acético (14 ml) se agregaron formato de ortoetilo (2,4 ml, 20,7 mmol) y azida sódica (0,27 g, 4,13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 80° C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se agregaron agua (20 ml) y una solución de nitrito de sodio (4,3 g) en agua (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/3) para obtener 1-tert-butoxicarbonil-4[4-(1H-tetrazol-1-il)bencil]piperidina (950 mg) como cristales pulverulentos incoloros. Este compuesto (950 mg, 2,78 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 ml). A la solución se agregó cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo (5 ml) y se secaron para obtener el compuesto que figura en el título (697mg) como cristales pulverulentos incoloros.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,37-1,92 (5H, m), 2,53-2,90 (4H, m) 3,23-3,29 (2H, m), 7,46 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,86 (2H, d, J=8,4 Hz), 9,02 (1H, br s), 9,21 (1H, br s), 10,12 (1H, s)

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piperidina (48 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (41,9 mg, 39 %).

IR (KBr) 2955, 1678, 1644 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-2,0 (6H, m), 2,06 (3H, s), 2,2-2,4 (6H, m), 2,6-3,1 (6H, m), 3,6-3,8 (6H, m), 4,31 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 4,53 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,72 (1H, s)

HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 2,286 minutos)

MS (APCI $^+$) 487 (M+1), 489 (M+3)

[0109]

Ejemplo 75

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(2-piridiniltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(2-piridiniltio) piperidina (53 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (47,1 mg, 35 %).

IR (KBr) 2953, 1651 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-1,8 (4H, m), 2,05 (3H, s), 2,0-2,5 (7H, m), 2,7-3,1 (6H, m), 3,5-3,9 (7H, m), 4,54 (1H, d, $J=13,6$ Hz), 7,0-7,2 (4H, m), 7,4-7,6 (3H, m), 8,3-8,5 (1H, m)

HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 2,559 minutos)

MS (APCI⁺) 515 (M+1), 517 (M+3)

Ejemplo 76

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)piperidina (54 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (40,3 mg, 45 %).

IR (KBr) 2951, 1674, 1642, 1590 cm^{-1} ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,6-2,1 (11H, m), 2,06 (3H, s), 2,2-2,5 (5H, m), 2,7-3,1 (4H, m), 3,6-3,8 (4H, m), 3,93 (3H, s), 4,54 (1H, d, J=12,8 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m)

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,390 minutos)

MS (APCI⁺) 520 (M+1), 522 (M+3)

Ejemplo 77

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(2-tiazoliltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(2-tiazoliltio)piperidina (54 mg, 0,18

mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (54,5 mg, 61 %).

IR (KBr) 2951, 1680, 1645, 1590 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-2,2 (10H, m), 2,05 (3H, s), 2,3-3,2 (9H, m), 3,6-3,9 (5H, m), 4,53 (1H, d, $J=14,0$ Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,31 (1H, brs), 7,4-7,5 (2H, m), 7,71 (1H, brs) HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,686 minutos)

MS (APCI^+) 521 ($\text{M}+1$), 523 ($\text{M}+3$)

[0110]

Ejemplo 78

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(4-piridiniltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(4-piridiniltio)piperidina (79 mg, 0,27 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (72,3 mg, 46 %).

IR (KBr) 2950, 1678, 1628 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-2,4 (10H, m), 2,05 (3H, s), 2,5-3,2 (8H, m), 3,4-3,8 (5H, m), 4,52 (1H, d, $J=13,6$ Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,3 (3H, m), 8,56 (1H, brs)

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 2,181 minutos)

MS (APCI^+) 515 ($\text{M}+1$), 517 ($\text{M}+3$)

Ejemplo 79

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(2-piraziniltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(2-piraziniltio)piperidina (53 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (51,3 mg, 45 %).

IR (KBr) 2953, 1682, 1644 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-2,0 (6H, m), 2,05 (3H, s), 2,1-2,4 (5H, m), 2,7-3,2 (6H, m), 3,5-3,9 (7H, m), 4,54 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 8,27 (1H, brs), 8,34 (1H, brs), 8,45 (1H, brs)

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,581 minutos)

MS (APCI^+) 516 ($\text{M}+1$), 518 ($\text{M}+3$)

Ejemplo 80

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(2-benzotiazoliltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(2-benzotiazoliltio)piperidina (63 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (43,3 mg, 35 %).

IR (KBr) 2951, 1674, 1645 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-2,0 (10H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-3,2 (9H, m), 3,5-3,8 (5H, m), 4,54 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,78 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,8-8,9 (1H, m)
HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 3,091 minutos)
MS (APCI $^+$) 571 (M+1), 573 (M+3)

[0111]

Ejemplo 81

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(2-tieniltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(2-tieniltio)piperidina (54 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (52,4 mg, 46 %).

IR (KBr) 2953, 1680, 1645 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-2,1 (10H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-3,2 (9H, m), 3,4-3,8 (5H, m), 3,54 (1H, d, $J=13,0$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J=3,6$ y $5,4$ Hz), 7,1-7,2 (3H, m), 7,4-7,5 (3H, m)
HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 3,017 minutos)
MS (APCI $^+$) 520 (M+1), 522 (M+3)

Ejemplo 82

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(1-metilimidazol-2-iltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(1-metilimidazol-2-iltio)piperidina (54 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (59,4 mg, 44 %).

IR (KBr) 2951,1682,1651 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,5-1,7 (4H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,1-2,4 (5H, m), 2,8-3,1 (6H, m), 3,5-3,8 (7H, m), 3,78 (3H, s), 4,52 (1H, d, $J=12,8$ Hz), 7,1-7,2 (3H, m), 7,4-7,5 (3H, m)
HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,113 minutos)
MS (APCI $^+$) 518 (M+1), 520 (M+3)

Ejemplo 83

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(7-trifluorometil-4-quinoliniltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(7-trifluorometil-4-quinoliniltio)piperidina (74 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (50,3 mg, 32 %).

IR (KBr) 2951,2867,1651 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-1,8 (4H, m), 1,9-2,9 (11H, m), 2,05 (3H, s), 3,0-3,2 (3H, m), 3,5-3,9 (9H, m), 4,54 (1H, d,

J=13,2 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,3-7,5 (3H, m), 7,80 (1H, d, J=9,2 Hz), 8,32 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,44 (1H, s), 8,8-9,0 (1H, m)

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 2,856 minutos)

MS (APCI⁺) 633 (M+1), 635 (M+3)

[0112]

Ejemplo 84

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(4-piridiniloxi)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(4-piridiniloxi)piperidina (50 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (34,4 mg, 26 %).

IR (KBr) 2953,1692,1644 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,6-1,8 (4H, m), 2,05 (3H, s), 2,0-2,6 (7H, m), 2,8-4,2 (12H, m), 4,53 (1H, d, J=13,6 Hz), 4,99 (1H, brs), 7,1-7,5 (6H, m), 8,6-8,8 (2H, m)

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,126 minutos)

MS (APCI⁺) 499 (M+1), 501 (M+3)

Ejemplo 85

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(2-piridiniloxi)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(2-piridiniloxi)piperidina (50 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (19,7 mg, 15 %).

IR (KBr) 2955,1645 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-1,8 (4H, m), 1,9-2,4 (7H, m), 2,06 (3H, s), 2,6-3,1 (7H, m), 3,5-3,9 (5H, m), 4,54 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 5,4-5,5 (1H, m), 6,73 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6,91 (1H, dd, $J=5,2$ y $7,2$ Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,47,5 (2H, m), 7,6-7,7 (1H, m), 8,1-8,2 (1H, m)

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,527 minutos)

MS (APCI⁺) 499 (M+1), 501 (M+3)

Ejemplo 86

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(2-tiazoliloxi)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(2-tiazoliloxi)piperidina (51 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (33,6 mg, 25 %).

IR (KBr) 2953,2864,1645 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-1,8 (4H, m), 2,0-2,4 (7H, m), 2,05 (2H, s), 2,8-3,1 (6H, m), 3,5-3,8 (6H, m), 4,53 (1H, d,

$J=13,6$ Hz), 5,31 (1H, brs), 6,73 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,1-7,2 (3H, m), 7,4-7,5 (2H, m)

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,647 minutos)

MS (APCI⁺) 505 (M+1), 507 (M+3)

[0113]

Ejemplo 87

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

Trifluoroacetato de 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)piperidina (59 mg, 0,18 mmol) se disolvió en acetonitrilo seco (1,5 ml). A la solución se agregaron 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-cloropropil)-4-piperidincarboxamida (50 mg, 0,14 mmol), carbonato de potasio (77 mg, 0,56 mmol) y yoduro de potasio (23 mg, 0,14 mmol), y la mezcla se agitó a 80° C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a la mezcla se agregó una solución saturada de cloruro de sodio (3 ml). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (2 ml). Los extractos se combinaron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se purificó utilizando HPLC para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (32,2 mg, 28 %).

IR (KBr) 2951, 1674, 1645 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-2,5 (11H, m), 2,05 (3H, s), 2,74 (3H, s), 2,8-3,1 (4H, m), 3,6-3,9 (9H, m), 4,54 (1H, d, $J=14,6$ Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m)

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,576 minutos)

MS (APCI $^+$) 536 (M+1), 538 (M+3)

Ejemplo 88

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(1H-benzotriazol-1-iloxi)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 87, la reacción se llevó a cabo utilizando trifluoroacetato de 4-(1H-benzotriazol-1-iloxi)piperidina (60 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (52,9 mg, 45 %).

IR (KBr) 2951, 1645 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-2,4 (11H, m), 2,06 (3H, s), 2,8-3,8 (12H, m), 4,55 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 4,87 (1H, brs), 7,2-7,3 (2H, m), 7,4-7,6 (5H, m), 8,06 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 2,772 minutos)

MS (APCI $^+$) 539 (M+1), 541 (M+3)

Ejemplo 89

1-(benciloxycarbonil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 3-3. Rendimiento 82 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,12-1,85 (14H, m), 1,90-2,04 (2H, m), 2,04-2,28 (1H, br), 2,30-2,60 (4H, br), 2,64-2,89 (1H, br), 2,90-3,10 (1H, d, $J=11,8$ Hz), 3,54 (1H, t, $J=7,0$ Hz), 3,83-4,14 (2H, br), 5,00 (2H, s), 6,81-7,00 (5H, m), 7,17-7,23 (6H, m), 7,40 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

IR (KBr) 2926, 2857, 1698, 1659 cm^{-1}

[0114]

Ejemplo 90

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 66, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 89. Rendimiento 83 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (2H, dt, $J=3,0, 11,4$ Hz), 1,38-2,05 (12H, m), 2,30 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 2,40-2,58 (4H, m), 2,85 (2H, d, $J=11,4$ Hz), 3,12 (2H, d, $J=12,0$ Hz), 3,61 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,89 (1H, br), 6,90-7,11 (5H, m), 7,30 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

IR (KBr) 2934, 1661, 1586 cm^{-1}

Ejemplo 91

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 90 (25,3 mg, 50 μ mol) en diclorometano (0,3 ml) se agregó trietilamina (14 μ l, 100 μ mol) a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución de cloruro de metansulfonilo (5,8 μ l, 75 μ mol) en diclorometano (0,4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el concentrado se disolvió en diclorometano (0,5 ml). A la solución se agregó resina de PS-trisamina (3,62 mmol/g, 50 mg, 0,18 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La resina se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en diclorometano (0,5 ml). A la solución se agregó resina de yoduro de sodio MP (2,64 mmol/g, 45 mg, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La resina se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa. La fracción deseada se concentró para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (5,3 mg).

HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 3,607 minutos)

Masa (APCI⁺) 584 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,62-2,08 (11H, m), 2,15-2,49 (6H, m), 2,62 (2H, br), 2,78-3,27 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,58-3,87 (4H, m), 4,59 (1H, br), 6,98-7,30 (5H, m), 7,39 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,2 Hz)

Ejemplo 92

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(isopropilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de isopropilsulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 90 % (tiempo de retención 3,764 minutos)

Masa (APCI⁺) 612 (M + 1)

[0115]

Ejemplo 93

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(octilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 1-octansulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 4,423 minutos)

Masa (APCI^+) 682 ($M + 1$)

Ejemplo 94

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(4-metoxifenilsulfonyl)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 4-metoxibencensulfonyl, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 3,945 minutos)

Masa (APCI^+) 677 ($M + 1$)

Ejemplo 95

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 4-fluorobencensulfonyl, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 3,980 minutos)

Masa (APCI⁺) 665 (M + 1)

Ejemplo 96

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(2,3,4,5,6-pentafluorofenilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de pentafluorobencensulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 4,168 minutos)

Masa (APCI⁺) 737 (M + 1)

Ejemplo 97

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(3-nitrofenilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de m-nitrobencensulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,974 minutos)

Masa (APCI⁺) 692 (M + 1)

[0116]

Ejemplo 98

Trifluoroacetato de 1-(4-acetilaminofenilsulfonil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 4-acetilaminobencensulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 93 % (tiempo de retención 3,695 minutos)

Masa (APCI^+) 704 ($M + 1$)

Ejemplo 99

Trifluoroacetato del ácido 4-({4-[(3,4-dicloro{3-[4-(4-fluorobencil)-piperidino]propil}anilino)carbonil]-piperidino}sulfonil)benzoico

Utilizando ácido 4-(clorosulfonil) benzoico, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 94 % (tiempo de retención 3,717 minutos)

Masa (APCI^+) 691 ($M + 1$)

Ejemplo 100

Trifluoroacetato de 1-(bencilsulfonil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4 piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de bencilsulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 90 % (tiempo de retención 3,961 minutos)

Masa (APCT⁺) 661 (M + 1)

Ejemplo 101

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[3 (trifluorometil)fenilsulfonil]-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 3-(trifluorometil)bencensulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 93 % (tiempo de retención 4,149 minutos)

Masa (APCT⁺) 715 (M + 1)

Ejemplo 102

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(2-tienilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 2-tiofensulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,930 minutos)

Masa (APCI⁺) 653 (M + 1)

[0117]

Ejemplo 103

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-{5-[5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-tienilsulfonil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 5-[5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-tiofensulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,348 minutos)

Masa (APCI⁺) 788 (M + 1)

Ejemplo 104

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[5-[1-metil-5-(trifluorometil)-3-pirazolil]-2-tienilsulfonil]-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 5-[1-metil-5-(trifluorometil)-3-pirazolil]-2-tiofensulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 4,234 minutos)

Masa (APCI⁺) 801 (M + 1)

Ejemplo 105

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[5-(2-metil-4-tiazolil)-2-tienilsulfonil]-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 5-(2-metil-4-tiazolil)-2-tiofensulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,119 minutos)

Masa (APCI⁺) 750 (M + 1)

Ejemplo 106

Trifluoroacetato de 1-(4-benzofurazansulfonil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 4-benzofurazansulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 94 % (tiempo de retención 3,968 minutos)

Masa (APCI⁺) 689 (M + 1)

[0118]

Ejemplo 107

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(8-quinolinilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 8-quinolinsulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 3,864 minutos)

Masa (APCI⁺) 698 (M + 1)

Ejemplo 108

Trifluoroacetato de 1-(2-acetilamino-4-metil-5-tiazolilsulfonil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 2-acetilamino-4-metil-5-tiazolsulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 3,745 minutos)

Masa (APCI⁺) 725 (M + 1)

Ejemplo 109

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-{5-[1-metil-3-(trifluorometil)-5-pirazolil]-2-tienilsulfonil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-5-pirazolil]-2-tiofensulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,306 minutos)

Masa (APCI⁺) 801 (M + 1)

Ejemplo 110

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil]-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 4-(trifluorometoxi)bencensulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 4,192 minutos)

Masa (APCI⁺) 731 (M + 1)

Ejemplo 111

Trifluoroacetato de 1-benzoil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de benzoilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 5,425 minutos)

Masa (APCI⁺) 610 (M + 1)

Ejemplo 112

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(4-metoxifenilacetil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 4-metoxifenilacetilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 5,163 minutos)

Masa (APCI⁺) 654 (M + 1)

Ejemplo 113

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de pentafluorobenzoil, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 91 % (tiempo de retención 5,403 minutos)

Masa (APCI⁺) 700 (M + 1)

Ejemplo 114

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(2-furoil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 2-furoilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 93 % (tiempo de retención 5,153 minutos)

Masa (APCI⁺) 600 (M + 1)

Ejemplo 115

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(5-nitro-2-furoil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 5-nitro-2-furoilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 89 % (tiempo de retención 5,435 minutos)

Masa (APCI⁺) 645 (M + 1)

Ejemplo 116

3-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(2-quinoxaliniilcarbonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 2-quinoxalincarbonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 84 % (tiempo de retención 5,291 minutos)

Masa (APCT⁺) 662 (M + 1)

[0120]

Ejemplo 117

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(2-nitrobenzoil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 2-nitrobenzoilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 83 % (tiempo de retención 5,401 minutos)

Masa (APCT⁺) 655 (M + 1)

Ejemplo 118

Ejemplo de referencia 96

Clorhidrato de 4-[2-(1H-tetrazol-1-il)bencil]piperidina

De una manera similar a la producción del clorhidrato de 4-[4-(1H-tetrazol-il)bencil]piperidina (Ejemplo de referencia 95), el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(2-nitrobencil)-1-(trifluoroacetil)piperidina como un compuesto de partida.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,25-1,85 (5H, m), 2,40-2,89 (4H, m), 3,16-3,21 (2H, m), 7,50-7,57 (4H, m), 8,81 (1H, br s), 9,12 (1H, br s), 9,83 (1H, s)

Ejemplo de referencia 97

Clorhidrato de 4-(4-morfolinobencil)piperidina

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-aminobencil)piperidina (1 g, 3,45 mmol) se disolvió en 1-butanol (20 ml). A la solución se agregaron bis (2-cloroetil) éter (490 mg, 3,45 mmol) y carbonato de potasio (1 g, 7,23 mmol), y la mezcla se calentó durante 30 horas a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 1-tert-butoxicarbonil-4-(4-

morfolinobencil)piperidina (869mg) como una sustancia oleosa incolora. Este compuesto (859 mg, 2,39 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 ml). A la solución se agregó cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se destiló a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (562mg) como polvos incoloros.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,36-1,88 (5H, m), 2,52-2,80 (4H, m), 3,17-3,22 (2H, m), 3,42 (4H, m), 4,00 (4H, m), 7,25-7,30 (2H, m), 7,53-7,60 (2H, m), 8,89 (1H, m), 9,12 (1H, m)

[0083]

Ejemplo de referencia 98-1

1-tert-butoxicarbonil-4-[4 (metilsulfonil)aminobencil]piperidina

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-aminobencil)piperidina (1,2 g, 4,15 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). A la solución se agregó trietilamina (0,64 ml, 4,57 mmol). A la mezcla se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo (0,39 ml, 4,95 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y

el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto que figura en el título (1,43 g) como cristales pulverulentos incoloros.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,19-1,63 (5H, m), 1,45 (9H, s), 2,50-2,81 (4H, m), 3,00 (3H, s), 4,02-4,15 (2H, m), 7,07-7,21 (5H, m)

Ejemplo de referencia 98-2

1-tert-butoxicarbonil-4-{4-[metil(metilsulfonil)amino]bencil} piperidina

1-tert-butoxicarbonil-4-[4-(metilsulfonil)aminobencil]piperidina (1,4 g, 3,81 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml). A la solución se agregó hidruro de sodio al 72 % en aceite mineral (143 mg, 4,29 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se agregó yoduro de metilo (0,25 ml, 4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/2) para obtener el compuesto que figura en el título (1,20 g) como cristales pulverulentos incoloros.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,22-1,67 (5H, m), 1,45 (9H, s), 2,52-2,72 (4H, m), 2,84 (3H, s), 3,31 (3H, s), 4,02-4,14 (2H, m), 7,15 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,2 Hz)

Ejemplo de referencia 98-3**Clorhidrato de 4-{4-[metil (metilsulfonil)amino]bencil}piperidina**

1-tert-butoxicarbonil-4-{4[metil(metilsulfonil)amino]bencil}piperidina (1,2 g, 3,15 mmol) se disolvió en acetato de etilo (5 ml). A la solución se agregó cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo (5 ml) y se secaron para obtener el compuesto que figura en el título (851 mg) como cristales pulverulentos incoloros.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,63-1,90 (5H, m), 2,52-2,67 (2H, m), 2,73-2,90 (2H, m), 2,85 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,42-3,58 (2H, m), 7,15 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 9,35 (1H, br s), 9,56 (1H, br s)

[0084]

Ejemplo 1**1-(benciloxycarbonil)-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-4-piperidincarboxamida**

A una solución de ácido 1-(benciloxycarbonil)-4-piperidincarboxílico (2,37 g, 9,0 mmol) y DMF (0,007 ml) en diclorometano (15 ml) se agregó

709

cloruro de oxalilo (1,00 ml) a temperatura ambiente con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó tolueno (10 ml). La mezcla se concentró nuevamente a presión reducida, y el concentrado se disolvió en diclorometano (5 ml). La solución se agregó por goteo a la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1,91 g, 5,0 mmol) y trietilamina (3,97 ml) en diclorometano (45 ml) con agitación a -20° C. La mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura de la mezcla se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (45 ml), y el solvente orgánico se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml, 20 ml x 2). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (10 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 100 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (2,54 g, 4,6 mmol, rendimiento 92 %) como una sustancia oleosa incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,9 (13H, m), 2,15-2,35 (1H, m), 2,27 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,4-2,65 (2H, m), 2,50 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,82 (2H, br d, J=11,8 Hz), 3,67 (2H, t, J=7,7 Hz), 4,0-4,2 (2H, m), 5,09 (2H, s), 7,05-7,5 (15H, m)

Ejemplo 2

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-4-piperidincarboxamida

El compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (2,32 g, 4,2 mmol) se disolvió en metanol (30 ml). A la solución se agregó paladio sobre carbono al 10 % (contenido de agua: 50 %, 0,93 g), y la mezcla se sometió a una reacción de hidrogenación catalítica a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,70 g, 4,1 mmol, rendimiento 97 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,95 (13H, m), 2,05-2,45 (5H, m), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,84 (2H, br d, J=11,8 Hz), 3,01 (2H, br d, J=12,8 Hz), 3,67 (2H, t, J=7,7 Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

[0085]

Ejemplo 3**1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-4-piperidincarboxamida**

El compuesto obtenido en el Ejemplo 2 (252 mg, 0,60 mmol), trietilamina (0,201 ml) se disolvieron en THF (5 ml), y bajo enfriamiento con hielo, a la solución se agregó cloruro de acetilo (0,085 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x

3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9 / 1 a 14 / 1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo y las sustancias insolubles se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (237 mg, 0,51 mmol, rendimiento 85 %) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,9 (13H, m), 2,03 (3H, s), 2,2-2,45 (2H, m), 2,28 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,50 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 2,83 (2H, brd, $J=11,6$ Hz), 3,68 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 3,74 (1H, br d, $J=12,8$ Hz), 4,50 (1H, br d, $J=12,8$ Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

Ejemplo 4

1-benzoil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 3, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando cloruro de benzoilo. Rendimiento 88 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,1-1,95 (13H, m), 2,2-2,9 (3H, m), 2,29 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 2,50 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,83 (2H, brd, $J=11,8$ Hz), 3,45-3,9 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 4,4-4,85 (1H, m), 7,05-7,5 (15H, m)

Ejemplo 5

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1(metilsulfonil)-N-fenil-4-piperidincarboxamida

El compuesto obtenido en el Ejemplo 2 (252 mg, 0,60 mmol) y trietilamina (0,201 ml) se disolvieron en THF (5 ml), y bajo enfriamiento con hielo, a la solución se agregó cloruro de metansulfonilo (0,093 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El compuesto obtenido en el Ejemplo 2 (252 mg, 0,60 mmol) y trietilamina (0,201 ml) se disolvieron en THF (5 ml). A la solución se agregó cloruro de metansulfonilo (0,093 ml) bajo enfriamiento con hielo y con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter diisopropílico (100 ml), y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter diisopropílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (110 mg, 0,22 mmol, rendimiento 37 %) como cristales blancos. Punto de fusión: 116-118° C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,0 (13H, m), 2,15-2,4 (3H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 2,51 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,72 (3H, s), 2,75-2,95 (2H, m), 3,6-3,8 (4H, m), 7,05-7,5 (10H, m)

(2H, d, $J=13,6$ Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 8,73 (1H, s) HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,288 minutos)
MS (APCI⁺) 488 (M+1), 490 (M+3)

Ejemplo 73

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)piperidina (48 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (59,9 mg, 55 %).

IR (KBr) 2951, 1674, 1645 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-2,0 (6H, m), 2,06 (3H, s), 2,1-2,4 (6H, m), 2,5-3,1 (6H, m), 3,6-3,8 (6H, m), 4,39 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 4,53 (1H, d, $J=13,4$ Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,61 (2H, s)

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,409 minutos)

MS (APCI⁺) 487 (M+1), 489 (M+3)

Ejemplo 74

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

714

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(3-nitrobenzoil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 3-nitrobenzoilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 90 % (tiempo de retención 5,288 minutos)

Masa (APCI⁺) 655 (M + 1)

Ejemplo 119

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(4-nitrobenzoil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 4-nitrobenzoilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 88 % (tiempo de retención 4,141 minutos)

Masa (APCI⁺) 655 (M + 1)

Ejemplo 120

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(2-piridilcarbonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando clorhidrato de cloruro de picolinoilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 84 % (tiempo de retención 3,289 minutos)

Masa (APC⁺) 611 (M + 1)

Ejemplo 121

2-trifluoroacetato de 1-[(6-cloro-3-piridil)carbonil]-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4 piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 6-cloronicotinoilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 92 % (tiempo de retención 3,490 minutos)

Masa (APC⁺) 645 (M + 1)

[0121]

Ejemplo 122

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[2-(3-indolil)-2-oxoacetil]-4 piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 2-(3-indolil)-2-oxoacetilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 84 % (tiempo de retención 3,562 minutos)

Masa (APCI^+) 677 ($\text{M} + 1$)

Ejemplo 123

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[2-(4-metilfeniltio)-3-piridilcarbonil]-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 2-(4-metilfeniltio)-3-piridincarbonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 88 % (tiempo de retención 3,790 minutos)

Masa (APCI^+) 733 ($\text{M} + 1$)

Ejemplo 124

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(2-tenoil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 2-tenoilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 89 % (tiempo de retención 3,540 minutos)

Masa (APCI⁺) 616 (M + 1)

Ejemplo 125

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[2-tienilacetil]-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 2-tiofenacetilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 3,571 minutos)

Masa (APCI⁺) 630 (M + 1)

Ejemplo 126

Trifluoroacetato de 1-[(3-clorobenzo[b]tiofen-2-il)carbonil]-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 3-clorobenzo[b]tiofen-2-carbonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 92 % (tiempo de retención 3,928 minutos)

Masa (APCI⁺) 700 (M + 1)

[0122]

Ejemplo 127

Trifluoroacetato de 1-(4-cianobenzoil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 4-cianobenzoil, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,544 minutos)

Masa (APCI⁺) 635 (M + 1)

Ejemplo 128

Trifluoroacetato de 1-(3-cianobenzoil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

[illegible]

1. The first part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 1, 1861. It is a very important document, as it is the first official communication from the President to the Congress since the inauguration of Abraham Lincoln. The letter is written in a very formal and dignified style, and it contains a great deal of information about the state of the Union at that time. It is a very important document, and it is one of the most important documents in the history of the United States.

CONFIDENTIAL - SECURITY INFORMATION - 100-443887-1000

1944

[The page contains faint, illegible markings or bleed-through from the reverse side.]

1. The first part of the document is a list of names and addresses, which appears to be a directory or a list of contacts. The names are written in a cursive script, and the addresses are listed below them. The list includes names such as "John A. Smith", "John B. Smith", "John C. Smith", "John D. Smith", "John E. Smith", "John F. Smith", "John G. Smith", "John H. Smith", "John I. Smith", "John J. Smith", "John K. Smith", "John L. Smith", "John M. Smith", "John N. Smith", "John O. Smith", "John P. Smith", "John Q. Smith", "John R. Smith", "John S. Smith", "John T. Smith", "John U. Smith", "John V. Smith", "John W. Smith", "John X. Smith", "John Y. Smith", and "John Z. Smith".

[illegible]

1944-1945

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED

1. The first step is to identify the problem or question that needs to be answered. This involves understanding the context and the specific information required.

1. The first part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 1, 1861. It is a copy of the original letter, and is signed by Abraham Lincoln.

31 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1041 1042 1043 1

1944-1945

[illegible]

This image shows a blank, aged, cream-colored page, likely an endpaper or flyleaf of a book. The paper has a slightly textured appearance with some minor discoloration and faint smudges, characteristic of old paper. The left edge of the page is bound, showing the stitching and the inner cover material. There is no text or other markings on the page.

1. The first part of the document is a list of names and titles, including "The Hon. Mr. Justice" and "The Hon. Mr. Justice".

1. The first part of the document is a list of names and titles, including "The Hon. Mr. Justice" and "The Hon. Mr. Justice".

1. The first part of the document is a list of names and titles, including "The Hon. Mr. Justice" and "The Hon. Mr. Justice".

1940

[illegible]

[0086]

Ejemplo 6

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1-isobutiril-N-fenil-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 3, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando cloruro de isobutirilo. Rendimiento 62 %. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,95-2,0 (19H, m), 2,15-2,6 (2H, m), 2,32 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,6-2,95 (2H, m), 2,87 (2H, brd, J=11,8 Hz), 3,68 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,87 (1H, brd, J=14,1 Hz), 4,54 (1H, br d, J=14,1 Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

Ejemplo 7

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1-(tert-butoxicarbonil)-N-fenil-4-piperidincarboxamida

A la solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidincarboxílico (1,72 g, 7,5 mmol) y DMF (0,058 ml) en diclorometano (30 ml) se agregó cloruro de oxalilo (0,77 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción obtenida se agregó por goteo a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1,91 g, 5,0 mmol) y trietilamina (4,18 ml) en diclorometano (45

ml) a-30° C con agitación. La mezcla se agitó durante 2 horas mientras la temperatura de la mezcla se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (45 ml), y el solvente orgánico se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml, 20 ml x 2). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (10 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 70 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,47 g, 2,8 mmol, rendimiento 56 %) como una sustancia oleosa incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,9 (13H, m), 1,42 (9H, s), 2,1-2,55 (3H, m), 2,28 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,50 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,82 (2H, br d, J=11,0 Hz), 3,68 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,9-4,15 (2H, m), 7,05-7,5 (10H, m)

[0087]

Ejemplo 8

1-(benciloxycarbonil)-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-3-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando ácido 1-(benciloxycarbonil)-3-piperidincarboxílico. Rendimiento 71 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,0-1,9 (13H, m), 2,15-2,35 (1H, m), 2,26 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,50 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,55-3,05 (2H, m), 2,81 (2H, br d, J=11,8 Hz), 3,55-3,8 (2H, m), 3,95-4,2 (2H, m), 5,03 (2H, br s), 7,0-7,5 (15H, m)

Ejemplo 9

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-3-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 8. Rendimiento 95 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,0-2,05 (13H, m), 2,15-2,4 (1H, m), 2,26 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,45-2,7 (1H, m), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,7-3,0 (5H, m), 3,66 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

Ejemplo 10

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-3-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 3, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 9. Rendimiento 85 %.

22

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,0-2,0 (16H, m), 2,1-2,55 (1H, m), 2,29 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,65-3,4 (2H, m), 2,83 (2H, br d, $J=2,83$ Hz), 3,5-3,85 (3H, m), 4,4-4,65 (1H, m), 7,05-7,5 (10H, m)

Ejemplo 11

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1-(metilsulfonil)-N-fenil-3-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 5, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 9. Rendimiento 41 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-2,0 (13H, m), 2,2-2,65 (2H, m), 2,28 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,68 (3H, s), 2,75-2,95 (3H, m), 3,5-3,85 (4H, m), 7,05-7,5 (10H, m)

[0088]

Ejemplo 12

N'-[1-(benciloxycarbonil)-4-piperidil]-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenilurea

A una solución de ácido 1-(benciloxycarbonil)-4-piperidincarboxílico (7,90 g, 30 mmol) y DMF (0,023 ml) en diclorometano (100 ml) se agregó

cloruro de oxalilo (3,84 ml) a temperatura ambiente con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó tolueno (50 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. Se repitió el procedimiento. Una solución del concentrado en acetona (10 ml) se agregó por goteo a una solución de azida sódica (4,88 g, 75 mmol) en agua (25 ml), acetona (25 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla se agregó agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con tolueno (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, el volumen llegó a aprox. 100 ml. La solución se agitó a 90° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 1-(benciloxicarbonil)-4-piperidilisocianato (7,99 g). A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (3,81 g, 10 mmol) y trietilamina (3,49 ml) en diclorometano (100 ml) se agregó 1-(benciloxicarbonil)-4-piperidilisocianato (3,90 g) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó a una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (50 ml) bajo agitación con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 100 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión

reducida para obtener el compuesto que figura en el título (5,54 g, 9,7 mmol, rendimiento 97 %) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,0-1,95 (13H, m), 2,30 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,50 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,75-3,0 (4H, m), 3,6-4,1 (3H, m), 3,67 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 4,17 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 5,08 (2H, s), 7,05-7,45 (15H, m)

Ejemplo 13

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenil-N'-(4-piperidil)urea

El compuesto obtenido en el Ejemplo 12 (5,50 g, 9,7 mmol) se disolvió en metanol (60 ml). A la solución se agregó paladio sobre carbono al 10 % (contenido de agua: 50 %, 2,2 g), y la mezcla se sometió a una reacción de hidrogenación catalítica a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (4,11 g, 9,5 mmol, rendimiento 98 %). Punto de fusión: 85-87° C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,0-1,95 (13H, m), 2,32 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,55-2,75 (2H, m), 2,86 (2H, br d, $J=11,8$ Hz), 2,9-3,05 (2H, m), 3,55-3,85 (1H, m), 3,68 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 4,16 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

[0089]

Ejemplo 14

225

N'-(1-acetil-4-piperidil)-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-fenilurea

El compuesto obtenido en el Ejemplo 13 (435 mg, 1,00 mmol), trietilamina (0,335 ml) se disolvieron en THF (10 ml), y bajo enfriamiento con hielo, se agregó a la solución cloruro de acetilo (0,142 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1 a 4/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter dietílico, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (331 mg, 0,69 mmol, rendimiento 69 %) como cristales blancos. Punto de fusión: 132-135° C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,0-2,1 (13H, m), 2,04 (3H, s), 2,30 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,50 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,6-2,8 (1H, m), 2,83 (2H, br d, J=10,6 Hz), 3,0-3,2 (1H, m), 3,6-3,95 (2H, m), 3,68 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,19 (1H, d, J=7,2 Hz), 4,40 (1H, br d, J=12,8 Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

Ejemplo 15

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N'-[1-(metilsulfonil)-4-piperidil]-N-fenilurea

El compuesto obtenido en el Ejemplo 13 (435 mg, 1,00 mmol) y trietilamina (0,335 ml) se disolvieron en THF (10 ml). A la solución se agregó cloruro de metansulfonilo (0,155 ml) bajo enfriamiento con hielo con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1 a 4/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo y los precipitados resultantes se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter dietílico y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (310 mg, 0,60 mmol, rendimiento 60 %) como un sólido blanco. Punto de fusión: 158-160° C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,05 (13H, m), 2,30 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,65-2,9 (4H, m), 2,75 (3H, s), 3,6-3,85 (5H, m), 4,23 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

[0090]

Ejemplo 16

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 2 (450 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (0,836 ml) en diclorometano (10 ml) se agregó cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo (569 mg, 3,0 mmol) bajo enfriamiento con hielo con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Bajo enfriamiento con hielo se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml), y la capa orgánica se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (5 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (522 mg, 0,98 mmol, rendimiento 98 %) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,9 (13H, m), 2,04 (3H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,27 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,75-2,95 (1H, m), 2,82 (2H, br d,

$J=11,2$ Hz). 3,65 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,77 (1H, br d, $J=13,4$ Hz), 4,52 (1H, br d, $J=13,4$ Hz), 7,0-7,35 (5H, m), 7,04 (1H, dd, $J=2,4, 8,4$ Hz), 7,32 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo 17

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 3-3. Rendimiento 99 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,9 (13H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,27 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,48 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,7-3,0 (1H, m), 2,81 (2H, brd, $J=11,8$ Hz), 3,65 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,78 (1H, brd, $J=13,0$ Hz), 4,52 (1H, brd, $J=13,0$ Hz), 6,94 (2H, t, $J=8,6$ Hz), 6,95-7,15 (3H, m), 7,32 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

[0091]

Ejemplo 18

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 4. Rendimiento 83 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,9 (13H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,27 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,48 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,7-2,95 (1H, m), 2,82 (2H, br d, J=11,6 Hz), 3,67 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,77 (1H, br d, J=13,1 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13,1 Hz), 6,94 (2H, t, J=8,8 Hz), 7,0-7,15 (3H, m), 7,20 (1H, s), 7,38 (2H, d, J=5,0 Hz)

Ejemplo 19

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(3-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 5-2. Rendimiento 68 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,15-1,90 (13H, m), 2,05 (3H, s), 2,22-2,57 (2H, m), 2,27 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,51 (2H, d, J=6,4 Hz), 2,69-3,00 (1H, m), 2,81 (2H, br d, J=11 Hz), 3,66 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,76 (1H, br d, J=13 Hz), 4,51 (1H, br d, J=13 Hz), 6,80-7,23 (6H, m), 7,38 (2H, d, J=5 Hz)

Ejemplo 20

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 6-2. Rendimiento 82 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,89 (13H, m), 2,05 (3H, s), 2,23-2,57 (2H, m), 2,27 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,70-3,00 (1H, m), 2,82 (2H, br d, J=11 Hz), 3,67 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,76 (1H, br d, J=13 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13 Hz), 6,94-7,20 (6H, m), 7,38 (2H, d, J=5 Hz)

[0092]

Ejemplo 21

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2,4-difluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 7-2. Rendimiento 70 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,09-1,89 (13H, m), 2,05 (3H, s), 2,21-2,56 (2H, m), 2,28 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,52 (2H, d, J=6,4 Hz), 2,65-2,99 (1H, m), 2,82 (2H, br d, J=11 Hz), 3,66 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,75 (1H, br d, J=13 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13 Hz), 6,71-7,20 (5H, m), 7,38 (2H, d, J=5 Hz)

Ejemplo 22

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(4-metilfenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 8. Rendimiento 83 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,9 (13H, m), 2,03 (3H, s), 2,2-2,45 (2H, m), 2,28 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,39 (3H, s), 2,50 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 2,83 (2H, br d, J=11,0 Hz), 3,65 (2H, t, J=7,6 Hz) 3,74 (1H, br d, J=13,2 Hz), 4,50 (1H, br d, J=13,2 Hz), 7,02 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,05-7,35 (7H, m)

Ejemplo 23

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 9. Rendimiento 54 %. Punto de fusión: 96-99° C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,9 (13H, m), 2,04 (3H, s), 2,2-2,4 5 (2H, m), 2,27 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,42 (3H, s), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,7-2,95 (1H, m), 2,82 (2H, br d, J=11,4 Hz), 3,64 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,76 (1H, br d, J=13,9

Hz), 4,51 (1H, br d, $J=13,9$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J=2,2, 8,0$ Hz), 7,05-7,35 (7H, m)

[0093]

Ejemplo 24

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 10. Rendimiento 97 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-2,0 (13H, m), 2,04 (3H, s), 2,15-2,45 (2H, m), 2,29 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 2,82 (2H, br d, $J=11,0$ Hz), 3,65-4,85 (1H, m), 3,72 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 4,51 (1H, br d, $J=13,2$ Hz), 7,05-7,7 (9H, m)

Ejemplo 25

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

A una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 13-2 (518 mg, 2,5 mmol) y DMF (0,023 ml) en diclorometano (10 ml) se

agregó cloruro de oxalilo (0,320 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se elevó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó tolueno (10 ml). La mezcla se concentró otra vez a presión reducida. Una solución del concentrado en diclorometano (5 ml) se agregó por goteo a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 3-3 (468 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (0,836 ml) en diclorometano (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico, una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. A la mezcla se agregó éter dietílico, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (485 mg, 0,83 mmol, rendimiento 83 %) como cristales blancos. Punto de fusión: 148-150° C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-2,05 (13H, m), 2,1-2,35 (1H, m), 2,27 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,4-2,7 (2H, m), 2,48 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,74 (3H, s), 2,81 (2H, br d, J=11,8 Hz), 3,55-3,8 (4H, m), 6,85-7,15 (5H, m), 7,31 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz)

[0094]

Ejemplo 26

N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 25, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 4. Rendimiento 47 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,0 (13H, m), 2,1-2,35 (1H, m), 2,27 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,4-2,65 (2H, m), 2,48 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,73 (3H, s), 2,82 (2H, br d, J=11,0 Hz), 3,6-3,8 (4H, m), 6,94 (2H, t, J=8,8 Hz), 7,0-7,15 (3H, m), 7,20 (1H, s), 7,38 (2H, d, J=5,2 Hz)

Ejemplo 27

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-piperidincarboxamida

A una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 14-2 (501 mg, 2,5 mmol) y DMF (0,023 ml) en diclorometano (10 ml) se agregó cloruro de oxalilo (0,320 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se elevó a la temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó tolueno (10 ml). La mezcla se concentró otra vez a presión reducida. Una solución del concentrado en diclorometano (5 ml) se agregó por goteo a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 2 (450 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (0,836 ml) en diclorometano (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml), y la capa orgánica se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (5 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. A la mezcla se agregó éter dietílico, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (243 mg, 0,43 mmol, rendimiento 43 %) como cristales blancos. Punto de fusión: 109-112° C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,95 (13H, m), 2,1-2,35 (1H, m), 2,27 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,35-2,65 (2H, m), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,72,9 (2H, m), 2,79 (6H, s), 3,5-3,75 (4H, m), 7,02 (1H, dd, J=2,1, 8,5 Hz), 7,05-7,35 (5H, m), 7,31 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,5 Hz)

[0095]

Ejemplo 28

1-acetil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-{3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 112 (743 mg, 2,0 mmol), clorhidrato de 4-(4-fluorobenzoyl)piperidina (487 mg, 2,0 mmol), yoduro de potasio (332 mg, 2,0 mmol), carbonato de potasio (829 mg, 6,0 mmol) y acetonitrilo (40 ml) se agitó a 80° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (742 mg, 1,4 mmol, rendimiento 68 %) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,15 (12H, m), 2,05 (3H, s), 2,25-2,5 (2H, m), 2,36 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,42 (3H, s), 2,7-3,3 (2H, m), 2,94 (2H, br d, J=11,4 Hz), 3,67 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,77 (1H, br d, J=13,4 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13,4 Hz), 6,99 (1H, dd, J=2,1,7,9 Hz), 7,13 (2H, t, J=8,8 Hz), 7,20 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,30 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,96 (2H, dd, J=5,4, 8,8 Hz)

Ejemplo 29

1-acetil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-{3-[4-(2-oxo-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-1-il)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 28, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(2-oxo-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-1-il)piperidina. Rendimiento 37 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,6 (16H, m), 2,05 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,75-3,15 (3H, m), 3,6-3,9 (3H, m), 4,2-4,5 (1H, m), 4,53 (1H, br d, J=13,0 Hz), 6,9-7,4 (7H, m), 10,0 (1H, s)

Ejemplo 30

1-acetil-N-{3-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidino]propil}-N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 28, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidina. Rendimiento 45 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-1,9 (6H, m), 2,0-2,6 (10H, m), 2,05 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,75-2,95 (1H, m), 2,95-3,15 (2H, m), 3,72 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,78 (1H, br d, J=13,2 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13,2 Hz), 4,6-4,8 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J=2,2, 8,0 Hz), 7,22 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,25-7,55 (3H, m), 7,60 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,05 (1H, d, J=8,0 Hz)

[0096]

Ejemplo 31

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidino]
propil}-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 122 (357 mg, 1,0 mmol), 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina (230 mg, 1,1 mmol), yoduro de potasio (166 mg, 1,0 mmol), carbonato de potasio (207 mg, 1,5 mmol) y acetonitrilo (20 ml) se agitó a 80° C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1 a 4/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó acetato de etilo y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (379 mg, 0,71 mmol, rendimiento 72 %) como una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,4-1,9 (10H, m), 2,05 (3H, s), 2,15-2,45 (6H, m), 2,55-2,95 (3H, m), 2,71 (2H, s), 3,68 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,77 (1H, brd, J=13,6 Hz), 4,52 (1H, brd, J=13,6 Hz), 6,9-7,25 (6H, m), 7,39 (2H, d, J=5,0 Hz)

Ejemplo 32

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N (3-clorobencil)-4-piperidincarboxamida

Al recipiente de reacción que contiene resina de carbodiimida (Argonaut Company Ltd., 1,15 mmol/ g, 87 mg, 100 μ mol) se agregó una solución de ácido 1-acetil-4-piperidincarboxílico (12,8 mg, 75 μ mol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos. A la mezcla se agregó una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 17 (16,1 mg, 50 μ mol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 24 horas. La resina se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa. La fracción deseada se concentró para obtener el compuesto que figura en el título (17,3 mg) como una sustancia oleosa incolora.

Análisis de HPLC (220 nm): Pureza del 93 % (tiempo de retención 3,041 minutos)

MS (APCI⁺) 510 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,23-1,90 (8H, m), 2,10 (3H, s), 2,19 (2H, br), 2,41-2,79 (5H, m), 2,89 (2H, br), 3,39-3,71 (7H, m), 3,83 (2H, s), 4,40-4,82 (2H, br), 7,11-7,33 (9H, m)

[0097]

Ejemplo 33

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 15.

Análisis de HPLC (220 nm): Pureza del 93 % (tiempo de retención 2,813 minutos)

MS (APCI⁺) 476 (M + 1)

Ejemplo 34

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N (4-fluorobencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 16.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 2,964 minutos)

MS (APCI⁺) 494 (M + 1)

Ejemplo 35

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3,4-diclorobencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 18.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 3,216 minutos)

MS (APCI⁺) 544 (M + 1)

Ejemplo 36

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3-piridilmetil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 19.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 2,371 minutos)

MS (APCI⁺) 477 (M + 1)

Ejemplo 37

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(ciclohexilmetil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 20.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 93 % (tiempo de retención 3,589 minutos)

MS (APCI⁺) 482 (M + 1)

Ejemplo 38

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N (4-metoxibencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 21.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 93 % (tiempo de retención 3,004 minutos)

MS (APCI⁺) 506 (M + 1)

Ejemplo 39

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N (4-metilbencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 22.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,314 minutos)

MS (APCI⁺) 490 (M + 1)

Ejemplo 40

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(4-clorobencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 23.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 3,031 minutos)

MS (APCI⁺) 510 (M + 1)

Ejemplo 41

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(2,6-difluorobencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 24.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 3,219 minutos)

MS (APCI⁺) 512 (M + 1)

[0099]

Ejemplo 42

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(2-clorobencil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 25.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 2,999 minutos)

MS (APCI⁺) 510 (M + 1)

Ejemplo 43

Trifluoroacetato de N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título sintetizó utilizando ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidincarboxílico y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 15.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 3,549 minutos)

MS (APCI⁺) 534 (M + 1)

Ejemplo 44

Trifluoroacetato de N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-piperidincarboxamida

Al recipiente de reacción que contiene resina de carbodiimida (Argonaut Company Ltd., 1,15 mmol/ g, 87 mg, 100 μ mol) se agregó una solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidincarboxílico (17,2 mg, 75 μ mol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos. A la mezcla se agregó una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 15 (16,1 mg, 50 μ mol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 24 horas. La resina se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al

concentrado se agregó ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa. La fracción deseada se concentró para obtener el compuesto que figura en el título (8,3 mg) como una sustancia oleosa incolora.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 94 % (tiempo de retención 2,596 minutos)

MS (APCI⁺) 434 (M + 1)

Ejemplo 45

Trifluoroacetato de (2S)-N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1-(tert-butoxicarbonil)-2-pirrolidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 1-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 15.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 3,490 minutos)

MS (APCI⁺) 520 (M + 1)

[0100]

Ejemplo 46

Trifluoroacetato de (2S)-N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-2-pirrolidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 44, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 1-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina.

Análisis de HPLC (220 nm) pureza del 97 % (tiempo de retención 2,617 minutos)

MS (APCI⁺) 420 (M + 1)

Ejemplo 47

Trifluoroacetato de (2S, 4R)-N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-pirrolidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 32, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando trans-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 15.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 3,152 minutos)

MS (APCI⁺) 536 (M + 1)

Ejemplo 48

Trifluoroacetato de (2S, 4R)-N-bencil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-hidroxi-2-pirrolidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 44, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando trans-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina. Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,549 minutos)

MS (APCI⁺) 436 (M + 1)

Ejemplo 49

Yoduro de 1-{3-[N-(1-acetil-4-piperidinilcarbonil)-3-cloroanilino]propil}-4-(4-fluorobencil)-1-metilpiperidinio

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 18 (310 mg, 0,60 mmol), yoduro de metilo (0,75 ml) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter dietílico, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (344 mg, 0,52 mmol, rendimiento 87 %) como una sustancia blanca amorfa.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,4-2,55 (13H, m), 2,02 (3H, s), 2,64 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,7-2,95 (1H, m), 3,23 (0,7 x 3H, s), 3,42 (0,3 x 3H, s), 3,55-4,1 (9H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,9-7,65 (8H, m)

[0101]

Ejemplo 50

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(1,3-tiazol-2-il)-4-piperidincarboxamida

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 26 (330 mg, 1,05 mmol) y trietilamina (0,585 ml) en diclorometano (5 ml) se agregó cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo (597 mg, 3,15 mmol) a 0° C, y la mezcla se agitó a 0° C durante 2 horas. A la mezcla se agregaron trietilamina (0,439 ml) y cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo (597 mg, 3,15 mmol), y la mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora. A la mezcla se agregaron trietilamina (0,300 ml) y cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo (300 mg, 1,58 mmol), y la mezcla se agitó 1 hora. A la mezcla se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml), y el solvente orgánico se destiló a presión reducida. El concentrado se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (10 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (alúmina 70 g, hexano/acetato de etilo=10/1 a 1/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (283 mg, 0,60 mmol, rendimiento 58 %) como una sustancia oleosa incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,2-1,99 (13H, m), 2,13 (3H, s), 2,36 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,55 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,70 (1H, m), 2,87 (2H, br d, J=10,6 Hz), 3,12 (2H, m), 3,92 (1H, br d, J=13,0 Hz), 4,23 (2H, m), 4,64 (1H, br d, J= 14,0 Hz), 7,01-7,32 (6H, m), 7,51 (1H, d, J=3,2 Hz)

Ejemplo 51

1-acetil-N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(5-metil-3-isoxazolil)-4-piperidincarboxamida

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 27 (500 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (0,892 ml) en THF (6 ml) se agregó cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo (908 mg, 4,79 mmol) a 0° C con agitación, y la mezcla se agitó a 0° C durante 3 horas. A la mezcla se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml), y el solvente orgánico se destiló a presión reducida. El concentrado se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (10 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (alúmina 70 g, hexano/acetato de etilo=10/1 a 1/2), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (380 mg, 0,81 mmol, rendimiento 51 %) como una sustancia oleosa incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,2-1,88 (13H, m), 2,08 (3H, s), 2,29 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,45 (3H, s), 2,52 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,50-2,70 (1H, m), 2,82 (2H, br d, J=11,8 Hz), 3,00 (2H, m), 3,60-3,90 (3H, m), 4,56 (1H, br d, J=13,2 Hz), 6,03 (1H, br s), 7,11-7,32 (5H, m)

[0102]

Ejemplo 52

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12-2 (50 mg, 0,140 mmol), 2-clorhidrato de 1-(2-pirimidinil)piperazina (45,0 mg, 0,182 mmol), yoduro de potasio (23,2 mg, 0,140 mmol), carbonato de potasio (77,4 mg, 0,560 mmol) y acetonitrilo (1,5 ml) se agitó a 80° C durante 7 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (2 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el concentrado se purificó por HPLC preparativa. La fracción deseada se concentró para obtener el compuesto que figura en el título (24,6 mg) como una sustancia oleosa incolora.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 4,211 minutos)

MS (APCI⁺) 485 (M + 1)

Utilizando cloruro de 1-fenil-5-(trifluorometil)-4-pirazolcarbonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 3,791 minutos)

Masa (APCI⁺) 744 (M + 1)

Ejemplo 131

3-trifluoroacetato de 1-[(4-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)carbonil]-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 4-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-carbonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 3,546 minutos)

Masa (APCI⁺) 713 (M + 1)

[0123]

Ejemplo 132

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 5-metilisoxazol-3-carbonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 89 % (tiempo de retención 3,500 minutos)

Masa (APCI⁺) 615 (M + 1)

Ejemplo 133

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[4-(fenilazo)benzoil]-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 4-(fenilazo)benzoilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 4,012 minutos)

Masa (APCI⁺) 714 (M + 1)

Ejemplo 134

754

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[trans-4-(trifluorometil)cinnamoil]-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de trans-4-(trifluorometil)cinnamoilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 3,911 minutos)

Masa (APCI⁺) 704 (M + 1)

Ejemplo 135

Trifluoroacetato de 1-(2-antraquinonilcarbonil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de antraquinon-2-carbonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 90 % (tiempo de retención 3,826 minutos)

Masa (APCI⁺) 740 (M + 1)

Ejemplo 136

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(3,4-metilendioxibenzoil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 3,4-metilendioxibenzoilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 89 % (tiempo de retención 3,568 minutos)

Masa (APCI⁺) 654 (M + 1)

[0124]

Ejemplo 137

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de acetilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 99, % (tiempo de retención 3,266 minutos)

Masa (APCI⁺) 548 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,62-2,08 (11H, m), 2,15-2,49 (6H, m), 2,62 (2H, br), 2,78-3,27 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,58-3,87 (4H, m), 4,59 (1H, br), 6,98-7,30 (5H, m), 7,39 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,2 Hz)

Ejemplo 138

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-isobutiril-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de isobutirilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 2,910 minutos)

Masa (APCI⁺) 576 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05 (6H, s), 1,53-2,07 (11H, m), 2,13-2,49 (7H, m), 2,59 (2H, br), 2,81-3,19 (2H, m), 3,62-3,89 (4H, m), 4,55 (1H, d, J=12,0 Hz), 6,93-7,25 (5H, m), 7,38 (1H, d, J=2,0 Hz) 7,58 (1H, d, J=8,6 Hz)

Ejemplo 139

Trifluoroacetato de 1-acriloil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de acrililoilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 3,358 minutos)

Masa (APCI⁺) 560 (M + 1)

757

Ejemplo 140

Trifluoroacetato de 1-(ciclohexilcarbonil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de ciclohexancarbonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,707 minutos)

Masa (APCI⁺) 616 (M + 1)

[0125]

Ejemplo 141

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-{{{(2S)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-2-pirrolidinil}carbonil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de (S)-(-)-N-(trifluoroacetil)prolilo (solución 0,1 M en diclorometano), la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 3,567 minutos)

Masa (APCT⁺) 699 (M + 1)

Ejemplo 142

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(2-metoxiacetil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de metoxiacetilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,263 minutos)

Masa (APCT⁺) 578 (M + 1)

Ejemplo 143

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(2-acetoxi-2-metilpropanoil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 2-acetoxiisobutirilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 3,352 minutos)

Masa (APCT⁺) 634 (M + 1)

Ejemplo 144

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(morfolinocarbonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de morfolincarbonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 91 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 3,346 minutos)

Masa (APCI⁺) 619 (M + 1)

[0126]

Ejemplo 145

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(4-piridilcarbonil)-4-piperidincarboxamida

Al recipiente de reacción que contiene resina de carbodiimida (Argonaut, 1,15 mmol/g, 87 mg, 100 μ mol) se agregó una solución de ácido isonicotínico (9,2 mg, 750 mol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos. A la mezcla se agregó una solución de N-(3,4 diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida (Ejemplo 90) (16,1

mg, 50 μ mol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 24 horas. La resina se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa. La fracción deseada se concentró para obtener el producto deseado como una sustancia oleosa incolora (24,6 mg).

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 2,980 minutos)

Masa (APCI^+) 611 ($M + 1$)

Ejemplo 146

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil)-1-(3-piridilcarbonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando ácido nicotínico, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 145 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,010 minutos)

Masa (APCI^+) 611 ($M + 1$)

Ejemplo 147

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil)-1-[2-(4-piridil)acetil]-4-piperidincarboxamida

Utilizando ácido 4-piridilacético, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 145 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 2,960 minutos)

Masa (APCI⁺) 625 (M + 1)

Ejemplo 148

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(2-pirazinilcarbonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando ácido 2-pirazincarboxílico, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 145 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,268 minutos)

Masa (APCI⁺) 612 (M + 1)

[0127]

Ejemplo 149

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(dimetilamino)acetil]-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

262

Utilizando N,N-dimetilglicina, la reacción y el procedimiento de reacción se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 145 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 2,850 minutos)

Masa (APCI⁺) 591 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,64-2,09 (11H, m), 2,14-2,40 (6H, m), 2,20 (6H, s), 2,58 (2H, br), 2,62 (2H, s), 2,82-3,25 (2H, m), 3,55-3,88 (4H, m), 4,51 (1H, br), 6,99-7,26 (5H, m), 7,34 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J=8,2 Hz)

Ejemplo 150

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-l-oxamoil-4-piperidincarboxamida

Utilizando ácido oxámico, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 145 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 3,121 minutos)

Masa (APCI⁺) 577 (M + 1)

Ejemplo 151

2-trifluoroacetato de 1-(2-aminoacetil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Al recipiente de reacción que contiene resina de carbodiimida (Argonaut, 1,15 mmol/g, 87 mg, 100 μ mol) se agregó una solución de glicina N-Boc (13,1 mg, 75 μ mol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos. A la mezcla se agregó una solución de N-(3,4 diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida (Ejemplo 90) (16,1 mg, 50 μ mol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 24 horas. La resina se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó una solución mezclada de ácido trifluoroacético y diclorometano (ácido trifluoroacético : diclorometano = 1 : 1), y la mezcla se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por HPLC preparativa. La fracción deseada se concentró para obtener el producto deseado como una sustancia oleosa incolora (29,6 mg).

HPLC (220 nm): pureza del 93 % (tiempo de retención 3,506 minutos)

Masa (APCI⁺) 563 (M + 1)

Ejemplo 152

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[[2S,4R)-4-hidroxi-2-pirrolidinil]carbonil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando trans-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una

manera similar a la del Ejemplo 151 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 94 % (tiempo de retención 3,321 minutos)

Masa (APCI⁺) 619 (M + 1)

[0128]

Ejemplo 153

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[(1-hidrox ciclopropil)carbonil]-4-piperidincarboxamida

Utilizando ácido 1-hidroxi-1-ciclopropancarboxílico, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 145 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 89 % (tiempo de retención 3,255 minutos)

Masa (APCI⁺) 590 (M + 1)

Ejemplo 154

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[(4-metoxiciclohexil)carbonil]-4-piperidincarboxamida

Utilizando ácido 4-metoxiciclohexancarboxílico, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 145 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 93 % (tiempo de retención 3,470 minutos)

Masa (APCI⁺) 646 (M + 1)

Ejemplo 155

Trifluoroacetato de 1-[2-(2-carbamoilfenoxi)acetil]-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando ácido (2-carbamoilfenoxi) acético, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 145 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,394 minutos)

Masa (APCI⁺) 683 (M + 1)

Ejemplo 156

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(4-sulfamoilbenzoil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando 4-carboxibencensulfonamida, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 145 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 3,307 minutos)

Masa (APCI^+) 689 ($\text{M} + 1$)

Ejemplo 157

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(4-hidroxibenzoil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando ácido 4-hidroxibenzoico, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 145 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 88 % (tiempo de retención 3,355 minutos)

Masa (APCI^+) 626 ($\text{M} + 1$)

[0129]

Ejemplo 158

Trifluoroacetato de 1-[4-(acetilamino)benzoil]-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4 piperidincarboxamida

267

Utilizando ácido 3-acetamidbenzoico, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 145 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 3,349 minutos)

Masa (APCI⁺) 667 (M + 1)

Ejemplo 159

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(4-piperidinilcarbonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando ácido N-Boc-isonipético, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 151 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 93 % (tiempo de retención 3,657 minutos)

Masa (APCI⁺) 617 (M + 1)

Ejemplo 160

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando ácido 1,2,3-tiadiazol-4-carboxílico, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 145 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 86 % (tiempo de retención 3,430 minutos)

Masa (APCT⁺) 618 (M + 1)

Ejemplo 161

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetil]-4-piperidincarboxamida

Utilizando ácido (1H-tetrazol-1-il)acético, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 145 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 3,225 minutos)

Masa (APCT⁺) 616 (M + 1)

[0130]

Ejemplo 162

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[hidroxi(2-piridil)metil]-piperidino}propil)-4-piperidincarboxamida

Al compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 48-1 (53 mg, 0,14 mmol) se agregó una solución de ácido trifluoroacético y diclorometano (1 : 1) (2 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. El solvente se destiló a presión reducida, y se agregó acetonitrilo (1 ml). A la mezcla se agregaron el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 12 (50 mg, 0,14 mmol), carbonato de potasio (77,4 mg, 0,56 mmol) y yoduro de potasio (23,2 mg, 0,14 mmol), y la mezcla se agitó a 80° C durante 6 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo (1 ml), y la mezcla se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se destiló, y el residuo se disolvió en una solución mezclada de DMSO y metanol (DMSO : metanol= 1 : 1,400 ml) y se purificó por HPLC preparativa. El solvente se destiló para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarilla (77,9 mg). Rendimiento 79 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,52-2,48 (14H, m), 2,05 (3H, s), 2,55-2,78 (2H, m), 2,93-3,09 (2H, m), 3,22-3,96 (6H, m), 4,42-4,58 (1H, m), 4,80-4,92 (1H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,41 (2H, d, J=5,2 Hz), 7,55-7,82 (2H, m), 8,04-8,22 (1H, m), 8,70 (1H, d, J=4,8 Hz)

IR (KBr) 3401, 2934, 1682, 1645, 1590 cm⁻¹

Ejemplo 163

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2-piridilmetil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 48-3, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 162 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (54,2 mg). Rendimiento 56 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,50-2,06 (12H, m), 2,05 (3H, s), 2,20-2,45 (2H, m), 2,50-2,92 (4H, m), 3,04 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 3,48-3,89 (4H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 4,42-4,61 (1H, m), 7,10-7,22 (2H, m), 7,41 (2H, d, $J=5,6$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,59-7,70 (1H, m), 8,09-8,18 (1H, m), 8,74-8,79 (1H, m)
IR (KBr) 3410, 2942, 1682, 1645, 1589 cm^{-1}

Ejemplo 164

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(3-piridilmetil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 49-3, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 162 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (26,6 mg). Rendimiento 28 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,55-2,11 (12H, m), 2,05 (3H, s), 2,25-2,48 (2H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 2,74-2,90 (2H, m), 2,93-3,17 (2H, m), 3,55-3,91 (4H, m), 4,03-4,20 (1H, m), 4,44-4,61 (1H, m), 7,10-7,23 (3H, m), 7,28-7,34

(1H, br), 7,41-7,43 (2H, d, J=5,0 Hz), 7,60-7,81 (1H, m), 7,98 (1H, d, J=7,2 Hz)

IR (KBr) 3416, 2945, 1682, 1653, 1590 cm^{-1}

[0131]

Ejemplo 165

Ditrifluoroacetato de l-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[hidroxi(4-piridil)metil]-piperidino)propil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 50-1, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 162 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (31,5 mg). Rendimiento 32 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,53-2,48 (14H, m), 2,07 (3H, s), 2,74-2,93 (2H, m), 2,97-3,15 (2H, m), 3,53-3,90 (5H, m), 4,43-4,59 (1H, m), 4,73-4,83 (1H, m), 7,13-7,26 (2H, m), 7,44 (2H, d, J=5,6 Hz), 7,67-7,82 (2H, m), 8,65-8,80 (2H, m)

IR (KBr) 3400, 2256, 1682, 1645, 1590 cm^{-1}

Ejemplo 166

7-12

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-piridilmetil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 50-3, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 162 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (34,8 mg). Rendimiento 36 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,55-2,49 (14H, m), 2,05 (3H, s), 2,52-3,17 (6H, m), 3,55-3,88 (4H, m), 4,01-4,19 (1H, m), 4,23-4,40 (1H, m), 7,11-7,25 (2H, m), 7,42 (2H, d, J=5,2 Hz), 7,61 (2H, br), 8,75 (2H, br)

IR (KBr) 3419, 2932, 1682, 1645, 1590 cm⁻¹

Ejemplo 167

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[hidroxi(2-tiazolil)metil]-piperidino}propil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 51-1, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 162 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (41,8 mg). Rendimiento 40 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44-2,53 (14H, m), 2,09 (3H, s), 2,60-3,25 (6H, m), 3,52-3,82 (3H, m), 4,39-4,60 (2H, m), 5,17-6,50 (1H, br), 7,07-7,33 (4H, m), 7,35-7,50 (2H, m)

IR (KBr) 3280, 2941, 2351, 1682, 1668, 1634 cm^{-1}

Ejemplo 168

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2-tiazolilmetil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 51-3, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 162 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (41,2 mg). Rendimiento 40 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,55-2,51 (14H, m), 2,11 (3H, s), 2,57-3,20 (6H, m), 3,56-3,83 (4H, m), 4,43-4,60 (2H, m), 7,05-7,48 (5H, m), 7,76-7,90 (1H, m)
IR (KBr) 3421, 2934, 1682, 1651, 1634 cm^{-1}

[0132]

Ejemplo 169

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(3-piridiloxi)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

724

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 52, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 162 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (8,4 mg). Rendimiento 8 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,56-2,62 (14H, m), 2,09 (3H, s), 2,75-3,28 (4H, m), 3,33-3,95 (4H, m), 4,40-4,62 (1H, m), 4,80-4,96 (1H, m), 7,09-7,24 (2H, m), 7,43 (2H, d, $J=5,4$ Hz), 7,64-7,86 (2H, m), 8,30-8,48 (1H, m), 8,55-8,79 (1H, m)

IR (KBr) 3483, 2948, 2357, 1682, 1651, 1634 cm^{-1}

Ejemplo 170

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-fenil-2-tiazoliltio)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 53, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 162 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (32,7 mg). Rendimiento 28 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,56-2,60 (14H, m), 2,10 (3H, s), 2,61-3,24 (4H, m), 3,45-3,95 (4H, m), 4,27-4,64 (2H, m), 7,05-7,24 (2H, m), 7,33-7,51 (6H, m), 7,84 (2H, d, $J=7,8$ Hz)

IR (KBr) 2948, 2351, 2245, 1651, 1634, 1590 cm^{-1}

Ejemplo 171

1-acetil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 54. Rendimiento 96 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,9 (13H, m), 2,04 (3H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,28 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,42 (3H, s), 2,48 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,7-2,95 (1H, m), 2,83 (2H, br d, J=11,0 Hz), -3,65 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,76 (1H, br d, J=12,8 Hz), 4,51 (1H, br d, J=12,8 Hz), 6,85-7,15 (5H, m), 7,19 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,29 (1H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo 172

1-acetil-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-N-(4-metilfenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 55. Rendimiento 96 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,9 (13H, m), 2,03 (3H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,29 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,40 (3H, s), 2,48 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,7-2,95 (1H, m),

2,84 (2H, br d, J=11,2 Hz), 3,65 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,74 (1H, br d, J=13,2 Hz), 4,50 (1H, br d, J=13,2 Hz), 6,85-7,15 (6H, m), 7,22 (2H, d, J=7,6 Hz)

[0133]

Ejemplo 173

N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1
(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 25, el compuesto que figura en el titulo se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 54. Rendimiento 75 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,0 (13H, m), 2,15-2,4 (1H, m), 2,28 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,41 (3H, s), 2,48 (2H, d, J=6,4 Hz), 2,55 (2H, dt, J=2,8, 11,4 Hz), 2,72 (3H, s), 2,84 (2H, br d, J=11,6 Hz), 3,64 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,71 (2H, m), 6,85-7,15 (5H, m), 7,18 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,28 (1H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo 174

N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-1-(metilsulfonil)-N-(4-metilfenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 25, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 55. Rendimiento 47 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-2,05 (13H, m), 2,15-2,6 (5H, m), 2,40 (3H, s), 2,48 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,71 (3H, s), 2,91 (2H, brd, $J=11,8$ Hz) 3,65 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,70 (2H, m), 6,94 (2H, m), 7,02 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,07 (2H, m), 7,22 (2H, d, $J=8,0$ Hz)

Ejemplo 175

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-sulfamoil-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 66 (391 mg, 0,80 mmol), sulfamida (1,54 g, 16,0 mmol), 2-propanol (20 ml) y agua destilada (10 ml) se agitó a reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 1,9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregaron éter dietílico y acetato de etilo, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secaron a

778

presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (230 mg, 0,41 mmol, rendimiento 51 %) como cristales blancos.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,05 (13H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 2,51 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,82 (2H, br d, J=11,8 Hz), 3,55-3,75 (2H, m), 3,65 (2H, t, J=7,4 Hz), 4,28 (2H, br s), 7,03 (1H, dd, J=2,5, 8,5 Hz), 7,05-7,35 (5H, m), 7,31 (1H, d, J=2,5 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,5 Hz)

[0134]

Ejemplo 176

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1 carbamoilmetil-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 66 (391 mg, 0,80 mmol), 2-bromoacetamida (132 mg, 0,96 mmol), carbonato de potasio (265 mg, 1,92 mmol) y DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se agregó agua (15 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (5 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (357 mg, 0,65 mmol, rendimiento 82 %) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-2,2 (16H, m), 2,28 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,7-3,0 (4H, m), 2,89 (2H, s), 3,65 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 6,00 (1H, br d, $J=4,4$ Hz), 6,95-7,35 (6H, m), 7,02 (1H, dd, $J=2,4, 8,5$ Hz), 7,30 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,50 (1H, d, $J=8,5$ Hz)

Ejemplo 177

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-(2-piridilcarbonil)-4-piperidincarboxamida

A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 66 (391 mg, 0,80 mmol), ácido picolínico (108 mg, 0,88 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (119 mg, 0,88 mmol) en DMF (8 ml) se agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (307 mg, 1,60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregaron una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (15 ml) y agua (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 5). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (5 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (433 mg, 0,73 mmol, rendimiento 91 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-2,0 (13H, m), 2,2-3,2 (3H, m), 2,27 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,82 (2H, br d, $J=11,4$ Hz), 3,65 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,93 (1H, br d, $J=13,6$ Hz), 4,66 (1H, br d, $J=13,6$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J=2,6, 8,4$ Hz), 7,05-7,35 (7H, m), 7,51 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,58 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,77 (1H, dt, $J=1,5, 7,9$ Hz), 8,55 (1H, d, $J=4,8$ Hz)

Ejemplo 178

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-(4-piridilcarbonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 177, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando ácido isonicotínico. Rendimiento 84 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-2,0 (13H, m), 2,2-3,0 (3H, m), 2,29 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,83 (2H, br d, $J=11,4$ Hz), 3,59 (1H, br d, $J=12,4$ Hz), 3,66 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 4,62 (1H, br d, $J=12,4$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J=2,5, 8,6$ Hz), 7,05-7,35 (7H, m), 7,32 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 8,67 (2H, m)

[0135]

Ejemplo 179

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobenzoil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 563 (470 mg, 1,2 mmol), clorhidrato de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (292 mg, 1,2 mmol), yoduro de potasio (199 mg, 1,2 mmol), carbonato de potasio (498 mg, 3,6 mmol) y acetonitrilo (24 ml) se agitó a 80° C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (378 mg, 0,67 mmol, rendimiento 56 %) como una sustancia oleosa incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,2 (12H, m), 2,06 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,35 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,75-3,0 (1H, m), 2,93 (2H, br d, J=11,4 Hz), 3,19 (1H, m), 3,69 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,79 (1H, br d, J=13,7 Hz), 4,53 (1H, br d, J=13,7 Hz), 7,07 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,14 (2H, m), 7,34 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,96 (2H, m)

Ejemplo 180

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina. Rendimiento 68 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,4-1,9 (10H, m), 2,05 (3H, s), 2,1-2,5 (4H, m), 2,33 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,60 (2H, m), 2,71 (2H, s), 2,87 (1H, m), 3,67 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,78 (1H, br d, J=14,0 Hz), 4,53 (1H, br d, J=14,0 Hz), 6,99 (2H, m), 7,04 (1H, dd, J=2,4, 8,5 Hz), 7,15 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,5 Hz)

Ejemplo 181

1-acetil-N-{3-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidina. Rendimiento 41 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-1,95 (6H, m), 2,0-2,6 (8H, m), 2,06 (3H, s), 2,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,89 (1H, m), 3,08 (2H, m), 3,73 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,79 (1H, br d, J=13,6 Hz), 4,54 (1H, br d, J=13,6 Hz), 4,70 (1H, tt, J=4,0, 11,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J=2,3, 8,5Hz), 7,3-7,65 (3H, m), 7,36 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,56 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,06 (1H, m)

[0136]

Ejemplo 182

1-acetil-N-{3-[4-(1-benzoimidazolil)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-clorhidrato de 4-(1-benzoimidazolil)piperidina. Rendimiento 40 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-1,9 (6H, m), 2,0-2,5 (8H, m), 2,06 (3H, s), 2,43 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,88 (1H, m), 3,08 (2H, m), 3,72 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,79 (1H, br d, J=12,8 Hz), 4,20 (1H, m), 4,54 (1H, br d, J=12,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,2-7,5 (3H, m), 7,35 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,56 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,75-7,85 (1H, m), 7,99 (1H, s)

Ejemplo 183

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(3-indolil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(3-indolil)piperidina. Rendimiento 57 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,2 (12H, m), 2,06 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,39 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,7-3,05 (2H, m), 2,99 (2H, br d, J=11,4 Hz), 3,70 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,78 (1H, br d, J=12,8 Hz), 4,54 (1H, br d, J=12,8 Hz), 6,95 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,06 (1H, dd, J=2,3, 8,4 Hz), 7,09 (1H, dt, J=1,8, 7,6

Hz), 7,18 (1H, dt, J=1,3, 7,5 Hz), 7,35 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,35 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,63 (1H, d, J=7,2 Hz), 8,09 (1H, br s)

Ejemplo 184

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(6-imidazo[1,2-b]piridaziniltio)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 58-3. Rendimiento 44 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-1,9 (8H, m), 2,0-2,5 (6H, m), 2,06 (3H, s), 2,35 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,7-3,0 (3H, m), 3,6-3,95 (2H, m), 3,68 (2H, t, J=7,9 Hz), 4,54 (1H, br d, J=13,0 Hz), 6,81 (1H, d, J=9,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,33 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,65 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,72 (1H, d, J=9,6 Hz), 7,84 (1H, s)

Ejemplo 185

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(5-imidazo[1,2-a]piridiltio)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 59-2. Rendimiento 50 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,1 (12H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,30 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,7-3,0 (3H, m), 3,20 (1H, m), 3,65 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,78 (1H, br d, J=13,4 Hz), 4,53 (1H, br d, J=13,4 Hz), 7,00 (1H, dd, J=1,2, 7,0 Hz), 7,03 (1H, dd, J=2,3, 8,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J=7,0, 9,0 Hz), 7,31 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,68 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,95 (1H, s) 236

[0137]

Ejemplo 186

1-acetil-N-{3-[4-(2-benzoimidazoliltio)piperidino]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 60-2. Rendimiento 32 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,5 (14H, m), 2,06 (3H, s), 2,32 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,77 (2H, m), 2,87 (1H, m), 3,6-3,95 (2H, m), 3,66 (2H, t, J=7,5 Hz), 4,54 (1H, br d, J=13,6 Hz), 4,65 (1H, br d, J=7,8 Hz), 7,02 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,15-7,8 (4H, m), 7,31 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,4 Hz), 9,68 (1H, br s, NH)

Ejemplo 187

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorofeniltio)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 61-2. Rendimiento 74 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,45-2,1 (12H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,29 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,7-3,05 (4H, m), 3,65 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,78 (1H, br d, J=13,2 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13,2 Hz), 6,99 (2H, m), 7,04 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,40 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 188

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorofenilsulfinil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 62-2. Rendimiento 70 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,4-2,1 (12H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-2,65 (3H, m), 2,28 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,75-3,0 (3H, m), 3,63 (2H, m), 3,78 (1H, br d, J=13,1 Hz), 4,53 (1H, br d, J=13,1 Hz), 7,02 (1H, dd, J=2,4, 8,6 Hz), 7,22 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,60 (2H, m)

Ejemplo 189

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorofenilsulfonil)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 63-2. Rendimiento 49 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,1 (12H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,28 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,75-3,0 (4H, m), 3,62 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,78 (1H, br d, J=13,2 Hz), 4,52 (1H, br d, J=13,2 Hz), 7,02 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,25 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,87 (2H, m)

[0138]

Ejemplo 190

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorofenilsulfonil)piperidino]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 57 (513 mg, 1,2 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 63-2 (280 mg, 1,0 mmol), yoduro de potasio (199 mg, 1,2 mmol), carbonato de potasio (498 mg, 3,6 mmol) y acetonitrilo (12 ml) se agitó a 80° C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se lavó

sucesivamente con agua (10 ml, 5 ml x 2), una solución saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregaron acetato de etilo (3 ml) y éter dietílico (3 ml), y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con acetato de etilo/éter dietílico (1/2), y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (356 mg, 0,56 mmol, rendimiento 56 %) como cristales blancos.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,05 (12H, m), 2,1-2,35 (1H, m), 2,28 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,55 (2H, m), 2,7-3,0 (3H, m), 2,74 (3H, s), 3,62 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,73 (2H, m), 7,01 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,25 (2H, m), 7,28 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,87 (2H, m)

Ejemplo 191

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(2-naftiltio)piperidino]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 64-2. Rendimiento 62 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,45-2,1 (12H, m), 2,04 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,29 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,7-2,95 (3H, m), 3,17 (1H, m), 3,64 (2H, t, J=7,7 Hz),

ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,6 g) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (2H, dt, $J=11,8$ Hz, 2,4 Hz), 1,49 (1H, m), 1,59-1,89 (6H, m), 2,35 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,52 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 2,66 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 2,90 (2H, d, $J=11,8$ Hz), 3,78 (2H, s), 7,12-7,33 (10H, m)

MS (APCI $^+$) 323 ($M + 1$)

Ejemplo de referencia 16

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-fluorobencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-fluorobencilamina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (2H, dt, $J=12,0$ Hz, 2,6 Hz), 1,51 (1H, m), 1,59-1,92 (6H, m), 2,39 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,49 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 2,66 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,91 (2H, d, $J=11,8$ Hz), 3,74 (2H, s), 6,94-7,32 (9H, m)

MS (APCI $^+$) 341 ($M + 1$)

[0044]

Ejemplo de referencia 17

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-3-clorobencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-clorobencilamina.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,29 (2H, dt, J=12,0 Hz, 3,6 Hz), 1,41-1,91 (7H, m), 2,38 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,67 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,92 (2H, d, J=11,6 Hz), 3,76 (2H, s), 7,11-7,33 (9H, m)

MS (APCI⁺) 357 (M + 1)

Ejemplo de referencia 18

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-3,4-diclorobencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3,4-diclorobencilamina.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,29 (2H, dt, J=12,0 Hz, 2,6 Hz), 1,52 (1H, m), 1,60-1,92 (6H, m), 2,39 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,51 (2H, d, J=6,8 Hz), 2,65 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,92 (2H, d, J=11,8 Hz), 3,73 (2H, s), 7,10-7,43 (8H, m)

MS (APCI⁺) 391 (M + 1)

Ejemplo de referencia 19

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil] (3-piridilmetil)amina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-(aminometil)piridina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (2H, dt, $J=11,8$ Hz, 2,4 Hz), 1,49 (1H, m), 1,51-1,95 (6H, m), 2,39 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,54 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 2,69 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,92 (2H, d, $J=12,2$ Hz), 3,79 (2H, s), 7,15-7,19 (7H, m), 8,25 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,54 (1H, d, $J=1,8$ Hz)

MS (APCI^+) 324 ($M + 1$)

Ejemplo de referencia 20

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil] (ciclohexilmetil)amina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando (ciclohexilmetil)amina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,90 (2H, t, $J=10,4$ Hz), 1,17-1,30 (7H, m), 1,53-1,94 (11H, m), 2,35 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,50-2,53 (4H, m), 2,66 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 2,90 (2H, d, $J=11,8$ Hz), 7,09-7,21 (5H, m)

MS (APCI^+) 329 ($M + 1$)

[0045]

Ejemplo de referencia 21

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-metoxibencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-metoxibencilamina.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,33 (2H, dt, J=12,2 Hz, 2,6 Hz), 1,52 (1H, m), 1,56-1,91 (6H, m), 2,39 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,48 (2H, d, J=6,8 Hz), 2,69 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,91 (2H, d, J=11,8 Hz), 3,80 (2H, s), 3,94 (3H, s), 7,12-7,47 (9H, m)

MS (APCI⁺) 353 (M + 1)

Ejemplo de referencia 22

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-metilbencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-metilbencilamina.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,33 (2H, dt, J=12,2 Hz, 2,6 Hz), 1,52 (1H, m), 1,56-1,84 (6H, m), 2,25 (3H, s), 2,39 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,52 (2H, d, J=6,8 Hz), 2,70 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,90 (2H, d, J=11,8 Hz), 3,78 (2H, s), 7,15-7,35 (9H, m)

MS (APCI⁺) 337 (M + 1)

Ejemplo de referencia 23

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-4-clorobencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-clorobencilamina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (2H, dt, $J=12,0$ Hz, 2,8 Hz), 1,51 (1H, m), 1,59-1,90 (6H, m), 2,39 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,51 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 2,66 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,93 (2H, d, $J=11,8$ Hz), 3,72 (2H, s), 6,95-7,33 (9H, m)
MS (APCI $^+$) 357 ($M + 1$)

[0046]

Ejemplo de referencia 24

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-2,6-difluorobencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2,6-difluorobencilamina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (2H, dt, $J=12,0$ Hz, 2,6 Hz), 1,52 (1H, m), 1,55-1,90 (6H, m), 2,42 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,52 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 2,69 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,94 (2H, d, $J=11,8$ Hz), 3,76 (2H, s), 6,91-7,38 (8H, m)
MS (APCI $^+$) 359 ($M + 1$)

Ejemplo de referencia 25

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-2 clorobencilamina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 15, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-clorobencilamina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (2H, dt, $J=11,8$ Hz, 2,6 Hz), 1,52 (1H, m), 1,57-1,89 (6H, m), 2,37 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,48 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 2,63 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,91 (2H, d, $J=11,8$ Hz), 3,72 (2H, s), 6,95-7,40 (9H, m)

MS (APCI^+) 357 ($M + 1$)

Ejemplo de referencia 26

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-1,3-tiazol-2-amina

A una solución de 4-bencilpiperidina (3,51 g, 20,0 mmol) y DBU (0,030 ml, 0,20 mmol) en THF (40 ml) se agregó por goteo una solución de acroleína (90 %, 1,485 ml, 20,0 mmol) en THF (10 ml) a -20°C con agitación durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora mientras que la temperatura de la mezcla se elevó de -20°C a -10°C . A la mezcla se agregaron sucesivamente 2-amino-1,3-tiazol (2,00 g, 20,0 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (8,48 g, 40,0 mmol) a -10°C , y la mezcla se agitó durante 15 horas mientras que la temperatura de la mezcla se elevó a la temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con hielo, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (120 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con éter dietílico (60 ml x 4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 100 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 85/15), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (680 mg, 2,16 mmol) como cristales blancos. Rendimiento 11 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22-1,92 (9H, m), 2,47 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 2,56 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,94 (2H, br d, $J=11,6$ Hz), 3,38 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 6,45 (1H, d, $J=3,8$ Hz), 6,83 (1H, br s), 7,11-7,33 (6H, m)

[0047]

Ejemplo de referencia 27

N-[3-(4-bencilpiperidino)propil]-5-metil-3-isoxazolamina

A una solución de 4-bencilpiperidina (3,51 g, 20,0 mmol) y DBU (0,030 ml, 0,20 mmol) en THF (40 ml) se agregó por goteo una solución de acroleína (90 %, 1,485 ml, 20,0 mmol) en THF (10 ml) a -20°C con agitación durante un período de 10 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora mientras que la temperatura de la mezcla se elevó de -20°C a -10°C . A la mezcla se agregaron sucesivamente 3-amino-5-metilisoxazol (1,96 g, 20,0 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (8,48 g, 40,0 mmol) a -10°C . La mezcla se agitó durante 15 horas mientras que la temperatura de la mezcla se elevó a -10°C . A la mezcla se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (120 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con éter dietílico (60 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 100 g, acetato de etilo/metanol=1/0 a 75/25), y la fracción deseada se concentró a

presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (2,30 g, 7,34 mmol) como cristales blancos. Rendimiento 37 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22-1,90 (9H, m), 2,27 (3H, d, $J=0,8$ Hz), 2,42 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 2,54 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,91 (2H, br d, $J=11,8$ Hz), 3,24 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 5,09 (1H, br s), 5,41 (1H, d, $J=1,0$ Hz), 7,12-7,31 (5H, m)

Ejemplo de referencia 28

Clorhidrato de 4-[4-(trifluorometil)bencil]piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 3-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,65-1,88 (5H, m), 2,68 (2H, s), 2,78-2,89 (2H, m), 3,45-3,51 (2H, m), 7,25 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,56 (2H, d, $J=8$ Hz)

[0048]

Ejemplo de referencia 29

1-tert-butoxicarbonil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)piperidina

A una solución de 1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-metanol (1,08 g, 5,0 mmol) y diisopropiletilamina (2,6 ml, 15 mmol) en diclorometano seco (30 ml) se agregó ácido trifluorometansulfónico anhidro (1,0 ml, 6,0 mmol)

799

a -78°C , y la mezcla se agitó durante 1 minuto bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se enfrió a -78°C . A la mezcla de reacción se agregaron 1H-1,23-triazol (1,04 g, 15 mmol) y THF (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (50 g, acetato de etilo/etanol=1/0 a 20/1), y a una recristalización para obtener el compuesto que figura en el título como cristales de color amarillo pálido (473 mg, 36 %).

IR (KBr) 2978, 2934, 2854, 1682 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,3 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,5-1,7 (2H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,68 (2H, t, $J=12,0\text{ Hz}$), 4,04 (2H, d, $J=7,4\text{ Hz}$), 4,0-4,2 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,02 (1H, s).

Ejemplo de referencia 30

1-tert-butoxicarbonil-4-(imidazol-1-ilmetil)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 29, 1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-metanol (1,08 g, 5,0 mmol) se hizo reaccionar con imidazol (1,02 g, 15 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia de tipo amorfo (239 mg, 18 %).

IR (KBr) 2978, 2934, 1682 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,4 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,5-2,0 (3H, m), 2,65 (2H, t, $J=11,5$ Hz), 3,82 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 4,0-4,2 (2H, m), 6,88 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,46 (1H, s)

[0049]

Ejemplo de referencia 31

1-tert-butoxicarbonil-4-(pirazol-1-ilmetil)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 29, se hizo reaccionar 1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-metanol (1,08 g, 5,0 mmol) con pirazol (1,02 g, 15 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (980 mg, 74 %).

IR (KBr) 2976, 2932, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,4 (3H, m), 1,45 (9H, s), 1,5-1,7 (2H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 3,99 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 4,0-4,2 (2H, m), 6,24 (1H, dd, $J=1,8$ y $2,6$ Hz), 7,34 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=1,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 32

1-tert-butoxicarbonil-4-(2H-tetrazol-2-ilmetil)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 29, se hizo reaccionar 1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-metanol (2,15 g, 10,0 mmol) con 1H-

tetrazol (2,10 g, 30 mmol) para obtener 1-tert-butoxicarbonil-4-(2H-tetrazol-2-ilmetil)piperidina como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (1,35 g, 50 %) y 1-tert-butoxicarbonil-4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)piperidina como una sustancia sólida de color amarillo pálido (1,23 g, 46 %).

1-tert-butoxicarbonil-4-(2H-tetrazol-2-ilmetil)piperidina:

IR (KBr) 2976, 2934, 2858, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,2-1,4 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,5-1,6 (2H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 2,6-2,8 (2H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 4,55 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 8,52 (1H, s)

1-tert-butoxicarbonil-4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)piperidina:

IR (KBr) 2976, 2934, 2854, 1686 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,3 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,5-1,7 (2H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,6-2,8 (2H, dt, $J=2,6$ y 12,9 Hz), 4,16 (2H, d, 13,2 Hz), 4,33 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 8,59 (1H, s)

[0050]

Ejemplo de referencia 33

1-tert-butoxicarbonil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 29, se hizo reaccionar 1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-metanol (1,08 g, 5,0 mmol) con 1H-1,2,3-triazol (1,04 g, 15 mmol) para obtener 1-tert-butoxicarbonil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)piperidina como una sustancia sólida de color amarillo pálido (168 mg, 13 %) y 1-tert-butoxicarbonil-4-(1H-1,2,3-triazol-1-

ilmetil)piperidina como una sustancia sólida de color amarillo pálido (1,04 g, 78 %).

1-tert-butoxicarbonil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)piperidina:

IR (KBr) 2976, 2932, 2853, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,4 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,52 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 2,1-2,3 (1H, m), 2,68 (2H, dt, $J=2,6$ y 12,8 Hz), 4,11 (2H, d, $J=14,2$ Hz), 4,33 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 7,60 (2H, s)

1-tert-butoxicarbonil-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piperidina:

IR (KBr) 2976, 2934, 2856, 1693 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-1,3 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,58 (2H, d, $J=12,2$ Hz), 2,0-2,2 (1H, m), 2,67 (2H, dt, $J=2,6$ y 12,9 Hz), 4,0-4,2 (2H, m), 4,28 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,72 (1H, s)

Ejemplo de referencia 34

1-tert-butoxicarbonil-4-(2-piridiniltio)piperidina

A una solución de 1-tert-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) y diisopropiletilamina (2,6 ml, 15 mmol) en diclorometano seco (30 ml) se agregó ácido trifluorometansulfónico anhidro (1,0 ml, 6,0 mmol) a -78°C . La mezcla se agitó durante 1 minuto bajo enfriamiento con hielo, y se enfrió a -78°C . A la mezcla de reacción se agregó 2-mercaptopiridina (1,67 g, 15 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución saturada acuosa de

801
12

carbonato de hidrógeno sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 g, acetato de etilo-hexano 1 : 5) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (937 mg, 64 %).

IR (KBr) 2976, 2928, 2851, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,5-1,7 (2H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 3,09 (2H, ddd, $J=3,4, 10,6$ y $13,6$ Hz), 3,9-4,1 (3H, m), 6,98 (1H, ddd, $J=1,0, 5,0$ y $7,2$ Hz), 7,16 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,48 (1H, ddd, $J=1,8, 7,2$ y $8,0$ Hz), 8,42 (1H, ddd, $J=1,0, 1,8$ y $5,0$ Hz)

[0051]

Ejemplo de referencia 35

1-tert-butoxicarbonil-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)piperidina

A una solución de 1-tert-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) en THF seco (30 ml) se agregaron trifenilfosfina (2,0 g, 7,5 mmol) y 5-mercapto-1 metil-1H-tetrazol (0,70 g, 6,0 mmol). A la mezcla se agregó azodicarboxilato diisopropílico (1,2 ml, 6,0 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La

mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), que se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El solvente se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 g, éter dietílico-hexano 1 : 1) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora. (1,11 g, 74 %).

IR (KBr) 2976, 2932, 2865, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,6-1,8 (2H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 3,05 (2H, ddd, $J=3,0, 10,6$ y $13,6$ Hz), 3,92 (3H, s), 3,9-4,1 (2H, m)

Ejemplo de referencia 36

1-terc-butoxicarbonil-4-(2-tiazoliltio)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 35, se hizo reaccionar 1-tert butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) con 2-mercaptotiazol (0,70 g, 6,0 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (1,33 g, 89 %).

IR (KBr) 2976, 2930, 2854, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,5-1,8 (2H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 3,03 (2H, ddd, $J=2,8, 10,2$ y $13,4$ Hz), 3,78 (1H, tt, $J=4,0$ y $10,2$ Hz), 3,9-4,1 (2H, m), 7,26 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,71 (1H, d, $J=3,4$ Hz)

Ejemplo de referencia 37

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-piridiniltio)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 35, se hizo reaccionar 1-tert-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) con 4-mercaptopiridina (0,67 g, 6,0 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (1,33 g, 90 %)

IR (KBr) 2976, 2930, 2865, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,6-2,1 (4H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,51 (1H, tt, $J=4,0$ y $9,8$ Hz), 3,8-4,0 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 8,4-8,5 (2H, m)

[0052]

Ejemplo de referencia 38**1-tert-butoxicarbonil-4-(2-piraziniltio)piperidina**

De una manera similar al Ejemplo de referencia 35, se hizo reaccionar 1-tert-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) con mercaptopirazina (0,67 g, 6,0 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (1,26 g, 85 %).

IR (KBr) 2976, 2932, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,5-1,8 (2H, m), 2,0-2,1 (2H, m), 3,09 (2H, ddd, $J=3,2$, $10,6$ y $13,4$ Hz), 3,8-4,0

(3H, m), 8,21 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 8,35 (1H, dd, $J=1,8$ y $2,6$ Hz), 8,42 (1H, d, $J=1,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 39

1-tert-butoxicarbonil-4-(2-benzotiazoliltio)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 35, se hizo reaccionar 1-tert butoxycarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) con 2-mercaptobenzotiazol (1,00 g, 6,0 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (1,54 g, 88 %).

IR (KBr) 2975, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,6-1,9 (2H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 3,12 (2H, ddd, $J=3,0$, 10,4 y 13,6 Hz), 3,9-4,1 (2H, m), 4,10 (2H, tt, $J=3,6$ y 9,8 Hz), 7,3 7,5 (2H, m), 7,76 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 7,88 (1H, d, $J=7,2$ Hz)

Ejemplo de referencia 40

1-tert-butoxicarbonil-4-(2-tieniltio)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 35, se hizo reaccionar 1-tert butoxycarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) con 2-mercaptotiofeno (0,70 g, 6,0 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (987 mg, 66 %).

IR (KBr) 2975, 2941, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,5-1,7 (2H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,85 (ddd, $J=3,0, 11,0$ y $13,6$ Hz), 2,9-3,1 (1H, m), 3,9-4,1 (1H, m), 7,00 (1H, dd, $J=3,4$ y $5,2$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J=1,4$ y $3,4$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J=1,4$ y $5,2$ Hz)

Ejemplo de referencia 41

1-tert-butoxicarbonil-4-(1-metilimidazol-2-iltio)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 35, se hizo reaccionar 1-tert-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) con 2-mercapto-1-metilimidazol (0,68 g, 6,0 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (1,04 g, 70 %).

IR (KBr) 2975, 2938, 2865, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,5-1,7 (2H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,93 (2H, ddd, $J=2,8, 11,0$ y $13,4$ Hz), 3,49 (1H, tt, $J=4,0$ y $10,6$ Hz), 3,66 (3H, s), 3,9-4,1 (2H, m), 6,96 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 7,09 (1H, d, $J=1,4$ Hz)

[0053]

Ejemplo de referencia 42

1-tert-butoxicarbonil-4-[7-trifluorometil-4-quinoliniltio] piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 35, se hizo reaccionar 1-tert butoxycarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) con 7-trifluorometil-4-quinolintiol (1,38 g, 6,0 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia sólida de color amarillo pálido (1,53 g, 74 %).

IR (KBr) 2978, 2934, 2859, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,7-1,8 (2H m), 2,0-2,2 (2H, m), 3,11 (2H, ddd, $J=3,4, 10,2$ y $13,6$ Hz), 3,63 (1H, dt, $J=4,0$ y $9,8$ Hz), 3,9-4,1 (2H, m), 7,38 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J=1,8$ y $8,8$ Hz), 8,32 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 8,38 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,82 (1H, d, $J=4,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 43

1-tert-butoxycarbonil-4-(4-piridiniloxi)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 35, se hizo reaccionar 1-tert butoxycarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) con 4-hidroxipiridina (0,57 g, 6,0 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia sólida de color amarillo pálido (1,05 g, 75 %).

IR (KBr) 2975, 2870, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,7-2,0 (4H, m), 3,37 (2H, ddd, $J=3,6, 7,2$ y $13,4$ Hz), 3,69 (2H, ddd, $J=4,0, 7,6$ y $13,4$ Hz), 4,58 (1H, tt, $J=3,6$ y $7,0$ Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 8,4-8,5 (2H, m)

Ejemplo de referencia 44

1-tert-butoxicarbonil-4-(2-piridiniloxi)piperidina

Hidruro de sodio al 60 % (0,26 g, 6,5 mmol) se lavó con hexano, y se suspendió en DMSO seco (10 ml). A la suspensión se agregó una solución de 1-tert-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) en DMSO seco (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 60° C durante 1 hora, y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó 2-bromopiridina (0,62 ml, 6,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 g, acetato de etilo-hexano 1 : 5) para obtener el compuesto que figura en el título como cristales incoloros (928 mg, 67 %).

IR (KBr) 2975, 2865, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,6-1,8 (2H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 3,29 (2H, ddd, $J=3,6, 8,8$ y $12,8$ Hz), 3,7-3,9 (2H, m), 5,22 (1H, tt, $J=4,2$ y $8,2$ Hz), 6,71 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J=5,0$ y $7,0$ Hz), 7,56 (1H, ddd, $J=2,0, 7,0$ y $8,4$ Hz), 8,12 (1H, dd, $J=2,0$ y $5,0$ Hz)

[0054]

Ejemplo de referencia 45

1-tert-butoxicarbonil-4-(2-tiazoliloxi)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 44, se hizo reaccionar 1-tert-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) con 2-bromotiazol (0,59 ml, 6,5 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (189 mg, 13 %).

IR (KBr) 2974, 2866, 1696 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,7-2,1 (4H, m), 3,32 (2H, ddd, $J=3,6, 8,0$ y $13,6$ Hz), 3,6-3,8 (2H, m), 5,0-5,2 (1H, m), 6,67 (1H, d, $J=3,8$ Hz), 7,11 (1H, d, $J=3,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 46

Trifluoroacetato de 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)piperidina

A una solución de 1-tert-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) en THF seca (30 ml) se agregaron trifenilfosfina (2,0 g, 7,5 mmol) y 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (0,79 g, 6,0 mmol). A la mezcla se agregó azodicarboxilato diisopropílico (1,2 ml, 6,0 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), la cual se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico, una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El solvente se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló a presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (50 g, acetato de etilo-hexano 1 : 2) para obtener un

producto crudo (1,63 g). El producto crudo (0,82 g) se disolvió en diclorometano (5 ml). A la solución se agregó ácido trifluoroacético (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el concentrado se disolvió en agua (20 ml) y se lavó dos veces con éter dietílico (20 ml). El solvente se destiló a presión reducida, y el residuo se sometió a tolueno azeótropo, y el residuo resultante se secó al vacío para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia sólida blanca (535 mg, 65 %).

IR (KBr) 2488, 2214, 1674 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,8-2,1 (2H, m), 2,3-2,5 (2H, m), 2,74 (3H, s), 3,1-3,3 (2H, m), 3,45 (2H, dt, $J=13,6$ y $3,6$ Hz), 4,02 (1H, tt, $J=4,0$ y $10,6$ Hz)

Ejemplo de referencia 47

Trifluoroacetato de 4-(1H-benzotriazol-1-iloxi)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 46, se hizo reaccionar 1-tert-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1,01 g, 5,0 mmol) con 1-hidroxibenzotriazol (0,81 g, 6,0 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia sólida blanca (800 mg, 96 %).

IR (KBr) 2476, 2074, 1676 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,2-2,3 (4H, m), 3,2-3,3 (2H, m), 3,60 (2H, ddd, $J=4,8$, $7,4$ y $12,8$ Hz), 4,9-5,1 (1H, m), 7,4-8,0 (4H, m)

[0055]

Ejemplo de referencia 48-1**1-tert-butoxicarbonil-4-[hidroxi (2-piridil)metil]piperidina**

A una solución de 2-bromopiridina (488 μ l, 5 mmol) en éter (10 ml) se agregó por goteo butil-litio (una solución de hexano 1,6 M, 3,125 ml, 5 mmol) a -78° C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se agregó por goteo una solución de 1-tert-butoxicarbonil-4-formilpiperidina (1066 mg, 5 mmol) en éter (10 ml) a -78° C. La mezcla se agitó durante 18 horas mientras que la temperatura se elevó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se destiló a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo : hexano = 1:2) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (913 mg). Rendimiento 62 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20-1,49 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,66-1,93 (2H, m), 2,44-2,85 (2H, m), 4,01-4,23 (2H, m), 4,53 (1H, d, $J=5,2$ Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,69 (1H, dt, $J=1,8, 7,2$ Hz), 8,55 (1H, dd, $J=1,8, 5,4$ Hz)

IR (KBr) 3418, 3024, 2922, 2854, 1732, 1694 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 48-2**1-tert-butoxicarbonil-4-[(metilsulfonilo) (2-piridil)metil]piperidina**

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 48-1 (407 mg, 1,39 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó por goteo trietilamina (0,385 ml, 2,78 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo (0,129 ml, 1,67 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se lavó con una solución de sulfato de hidrógeno potásico al 5 % (10 ml), una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (10 ml x 2) y una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml x 2), y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se destiló, obteniéndose el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (484 mg). Rendimiento 94 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,27-1,39 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,71-1,96 (3H, m), 2,09-2,36 (2H, m), 2,53-2,78 (2H, m), 2,83 (3H, s), 5,39 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 7,29-7,33 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J=1,8, 7,6$ Hz), 8,62-8,65 (1H, dd, $J=1,8, 4,8$ Hz)

IR (KBr) 3366, 2857, 2363, 2338, 1694 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 48-3

1-tert-butoxicarbonil-4-(2-piridilmetil)piperidina

A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 48-2 (450 mg, 1,21 mmol) en metanol (15 ml) se agregó 10 % paladio sobre carbono (48 % mojado) (450 mg), y la mezcla se sometió a una reacción de

hidrogenación catalítica a temperatura ambiente durante 13 horas. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (308 mg) como una sustancia oleosa incolora. Rendimiento 92 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,05-1,39 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,41-1,73 (3H, m), 1,80-2,08 (2H, m), 2,71 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 3,93-4,22 (2H, m), 7,03-7,20 (2H, m), 7,60 (1H, dt, $J=1,8, 7,6$ Hz), 8,55 (1H, d, $J=4,4$ Hz)

IR (KBr) 2976, 2932, 2853, 2249, 1682 cm^{-1} ,

[0056]

Ejemplo de referencia 49-1

1-tert-butoxicarbonil-4-[hidroxi (3-piridil)metil]piperidina

Utilizando 3-bromopiridina, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 48-1 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (373 mg). Rendimiento 26 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10-1,37 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,61-2,00 (3H, m), 2,47-2,75 (2H, m), 3,96-4,22 (2H, m), 4,45 (1H, d, $J=7,0$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J=4,6, 8,0$ Hz), 7,67 (1H, dt, $J=1,8, 8,0$ Hz), 8,45-8,57 (2H, m)

IR (KBr) 3430, 2924, 2855, 2342, 1674, 1653 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 49-2

1-tert-butoxicarbonil-4-[(metilsulfonilo) (3-piridil)metil]piperidina

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 49-1, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 48-2 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (299 mg). Rendimiento 95 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10-1,31 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,86-2,04 (2H, m), 2,49-2,74 (2H, m), 2,78 (3H, s), 3,99-4,29 (2H, m), 5,29 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J=4,6, 8,0$ Hz), 7,69 (1H, dt, $J=2,2, 8,0$ Hz), 8,60-8,66 (2H, m)

IR (KBr) 3416, 2976, 2932, 2862, 1694, 1682 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 49-3**1-tert-butoxicarbonil-4-(3-piridilmetil)piperidina**

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 49-2, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 48-3 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (190 mg). Rendimiento 85 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,97-1,32 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,52-1,81 (3H, m), 2,54 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 2,60-2,74 (2H, m), 3,96-4,20 (2H, m), 7,22 (1H, dd,

$J=4,6, 8,0$ Hz), 7,46 (1H, dt, $J=1,8, 8,0$ Hz), 8,41 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J=1,8, 4,6$ Hz)

IR (KBr) 3544, 2974, 2928, 2856, 1682 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 50-1

1-tert-butoxicarbonil-4-[hidroxi (4-piridil)metil]piperidina

Utilizando 4-bromopiridina, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 48-1 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (510 mg). Rendimiento 35 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10-1,48 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,63-1,87 (3H, m), 2,47-2,73 (2H, m), 4,00-4,22 (2H, m), 4,45 (1H, d, $J=6,0$ Hz), 7,24 (2H, d, $J=5,4$ Hz), 8,52 (2H, d, $J=5,4$ Hz)

IR (KBr) 3246, 2922, 2858, 2247, 1941, 1695, 1674, 1603 cm^{-1}

[0057]

Ejemplo de referencia 50-2

1-tert-butoxicarbonil-4-[(metilsulfonilo) (4-piridil)metil]piperidina

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 50-1, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una

manera similar a la del Ejemplo de referencia 48-2 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (446 mg). Rendimiento 85 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07-1,40 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,69-1,95 (3H, m), 2,53-2,75 (2H, m), 2,86 (3H, s), 4,01-4,20 (2H, m), 7,67 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 8,81 (2H, d, $J=6,6$ Hz)

IR (KBr) 3501, 2975, 2928, 2853, 1694, 1682 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 50-3

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-piridilmetil)piperidina

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 50-2, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 48-3 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (69 mg). Rendimiento 93 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08-1,25 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,50-1,80 (3H, m), 2,54 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 3,97-4,21 (2H, m), 7,17 (2H, dd, $J=1,6, 4,4$ Hz), 8,49 (2H, dd, $J=1,6, 4,4$ Hz)

IR (KBr) 2975, 2928, 2851, 1682 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 51-1

1-tert-butoxicarbonil-4-[hidroxi (2-tiazolil)metil]piperidina

Utilizando 2-bromotiazol, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 48-1 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (1,13 g). Rendimiento 76 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22-1,41 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,47-1,72 (2H, m), 1,89-2,12 (1H, m), 2,56-2,88 (2H, m), 4,01-4,24 (2H, m), al, 4,85 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 7,33 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=2,6$ Hz)

IR (KBr) 3485, 2976, 2934, 2857, 1684 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 51-2

1-tert-butoxicarbonil-4-[(metilsulfonilo) (2-tiazolil)metil]piperidina

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 51-1, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 48-2 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (560 mg). Rendimiento 45 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,19-1,41 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,49-1,77 (2H, m), 1,80-2,13 (2H, m), 2,56-2,78 (2H, m), 2,91 (3H, s), 4,03-4,24 (2H, m), 4,84 (1H, d, $J=5,4$ Hz), 7,33 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=3,4$ Hz)

IR (KBr) 3171, 2975, 2926, 2859, 1669 cm^{-1}

[0058]

Ejemplo de referencia 51-3

1-tert-butoxicarbonil-4-(2-tiazolilmetil)piperidina

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 51-2, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 48-3 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (71 mg). Rendimiento 93 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08-1,29 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,61-1,79 (2H, m), 1,85-2,09 (1H, m), 2,54-2,78 (2H, m), 2,96 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 4,00-4,20 (2H, m), 7,21 (1H, d, $J=3,2$ Hz), 7,70 (1H, d, $J=3,2$ Hz)

IR (KBr) 3081, 2975, 2928, 2853, 1694 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 52

1-tert-butoxicarbonil-4-(3-piridiloxi)piperidina

Utilizando 3-hidroxipiridina, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 35 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (1,08 g). Rendimiento 78 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,65-1,84 (2H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 3,28-3,37 (2H, m), 3,65-3,78 (2H, m), 4,47-4,54 (1H, m), 7,20-7,23 (2H, m), 8,21-8,24 (1H, m), 8,31-8,33 (2H, m)
IR (KBr) 2971, 2870, 1684 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 53

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fenil-2-tiazoliltio)piperidina

Utilizando 2-mercapto-4-feniltiazol, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 35 para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (0,71 g). Rendimiento 38 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,49-1,77 (2H, m), 2,11-2,21 (2H, m), 3,00-3,13 (2H, m), 3,80-4,10 (3H, m), 7,29-7,46 (4H, m), 7,84-7,87 (1H, m), 7,88-7,90 (2H, m)
IR (KBr) 3094, 2976, 2938, 2865, 1684 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 54

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4-metilanilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(4-fluorobencil)piperidina y 3-cloro-4-metilanilina. Rendimiento 63 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,4-2,15 (7H, m), 2,22 (3H, s), 2,45-2,6 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,08 (2H, m), 3,16 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,41 (2H, br d, J=12,2 Hz), 6,75-7,35 (7H, m)

Ejemplo de referencia 55

2-clorhidrato de N-{3-[4-(4-fluorobencil)piperidino]propil}-4 metilanilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 4-(4-fluorobencil)piperidina y p-toluidina. Rendimiento 61 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,4-1,9 (5H, m), 2,0-2,25 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,45-2,6 (2H, m), 2,83 (2H, m), 3,12 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,41 (2H, m), 7,05-7,4 (8H, m)

[0059]

Ejemplo de referencia 56-1

3,4-dicloro-N-(3-cloropropil)-N-formilanilina

A la mezcla de 3,4-dicloro-N-formilánilina (133,0 g, 700 mmol), 1-bromo-3-cloropropano (132,3 g, 840 mmol) y acetona (700, ml) se agregó carbonato de cesio (273,7 g, 840 mmol), y la mezcla se agitó e reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (300 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (100 ml x 3), sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 500 g x 2, hexano/acetato de etilo=1/0 a 9/1 a 4/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (143,5 g, 538 mmol, rendimiento 77 %) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,9-2,2 (2H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,85-4,0 (2H, m), 7,06 (7/8 x 1H, dd, $J=2,7, 8,7$ Hz), 7,22 (1/8 x 1H, dd, $J=2,4, 8,7$ Hz), 7,31 (7/8 x 1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,50 (1/8 x 1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,50 (1/8 x 1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,51 (7/8 x 1H, d, $J=8,7$ Hz), 8,37 (1/8 x 1H, s), 8,40 (7/8 x 1H, s)

Ejemplo de referencia 56-2

Clorhidrato de 3,4-dicloro-N-(3-cloropropil)anilina.

El compuesto obtenido en Ejemplo de referencia 56-1 (142,5 g, 534 mmol) se disolvió en 2-propanol (500 ml). A la solución se agregó ácido clorhídrico concentrado (100 ml), y la mezcla se agitó a 60° C durante 3

80

horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con 2-propanol (100 ml x 3), y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (133,0 g, 484 mmol, rendimiento 90 %) como un producto cristalino blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,20 (2H, m), 3,51 (2H, m), 3,71 (2H, t, J=6,2 Hz), 7,33 (1H, dd, J=2,9, 8,7 Hz), 7,59 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,66 (1H, d, J=8,7 Hz)

Ejemplo de referencia 56-3

1-acetil-N-(3-cloropropil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 11-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 56-2. Rendimiento 84 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,62-1,87 (4H, m), 1,94-2,06 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,34-2,44 (2H, m), 2,81-2,94 (1H, m), 3,54 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,75-3,82 (3H, m), 4,50-4,56 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Hz), 7,31 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,4 Hz)

[0060]

Ejemplo de referencia 57

N-(3-cloropropil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

A una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 13-2 (22,6 g, 109 mmol) y DMF (0,084 ml, 1,1 mmol) en diclorometano (200 ml) se agregó por goteo cloruro de oxalilo (14 ml, 164 mmol), y la mezcla se agitó durante 1,5 hora. El solvente se destiló para obtener el cloruro ácido. Por otro lado, a una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 56-2 (10,0 g, 36,4 mmol) en diclorometano (200 ml) se agregó por goteo trietilamina (28 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se agregó por goteo la solución del anterior cloruro ácido en diclorometano (100 ml). La mezcla se agitó durante 14 horas mientras que la temperatura se elevó gradualmente a la temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (300 ml), y el solvente orgánico se destiló a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo=2/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (14,5 g, 33,9 mmol, rendimiento 93 %) como una sustancia sólida incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,60-2,01 (6H, m), 2,05-2,37 (1H, m), 2,39-2,68 (2H, m), 2,74 (3H, s), 3,55 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 3,65-3,83 (4H, m), 7,05 (1H, dd, $J=2,2, 8,4$ Hz), 7,31 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

283

Ejemplo de referencia 58-1**1-tert-butoxicarbonil-4-metilsulfoniloxipiperidina**

A la solución de 1-tert-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (20,13 g, 100 mmol) y trietilamina (16,7 ml, 120 mmol) en THF (200 ml) se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo (9,3 ml, 120 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla se agregó agua (200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 100 ml x 2). La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N (50 ml x 2), una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (50 ml x 2), una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregaron éter diisopropílico (100 ml) y hexano (100 ml), y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con un solvente mezclado de éter diisopropílico/hexano (1/1) (100 ml), y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (25,65 g, 92 mmol, rendimiento 92 %) como cristales blancos.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 1,7-2,1 (4H, m), 3,04 (3H, s), 3,30 (2H, ddd, J=4,2, 7,9, 13,7 Hz), 3,71 (2H, ddd, J=4,1, 6,7, 13,7 Hz), 4,89 (1H, tt, J=3,8, 7,7 Hz)

[0061]

Ejemplo de referencia 58-2

1-tert-butoxicarbonil-4-(6-imidazo[1,2-b]piridaziniltio)piperidina

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 58-1 (2,24 g, 8,0 mmol), 6-imidazo [1,2-b] piridazintiolato de sodio (1,80 g) y DMF (8 ml) se agitó a 70° C durante 7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml), y se extrajo con acetato de etilo (40 ml, 20 ml x 2). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N (10 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 70 g, hexano/acetato de etilo=1/1 a 0/1 y la fracción deseada se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter diisopropílico y los precipitados se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter diisopropílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (2,14 g, 6,4 mmol, rendimiento 80 %) como un sólido amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,70 (2H, m), 2,14 (2H, m), 3,13 (2H, ddd, J=3,4, 10,3, 13,6 Hz), 3,85-4,1 (3H, m), 6,82 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,66 (1H, d, J=0,9 Hz), 7,74 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,85 (1H, d, J=0,9 Hz)

Ejemplo de referencia 58-3

2-clorhidrato de 4-(6-imidazo[1,2-b]piridaziniltio)piperidina

825

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 58-2. Rendimiento 98 %.

¹H-NMR (D₂O) δ: 2,05 (2H, m), 2,47 (2H, m), 3,27 (2H, m), 3,52 (2H, m), 4,25 (1H, m), 7,58 (1H, d, J=9,6 Hz), 7,95 (1H, s), 8,13 (1H, d, J=9,6 Hz), 8,22 (1H, s)

Ejemplo de referencia 59-1

1-tert-butoxicarbonil-4-(5-imidazo[1,2-a]piridiltio)piperidina

5-imidazo[1,2-a]piridinetiol (1,95 g, 13,0 mmol) se disolvió en DMF (10 ml), y bajo enfriamiento con hielo se agregaron a la solución hidruro de sodio (60 %, 800 mg, 20 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla se agregó el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 58-1 (2,79 g, 10,0 mmol), y la mezcla se agitó a 70° C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó acetato de etilo (70 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml), una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N (10 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 70 g, hexano/acetato de etilo=1/1 a 0/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (2,55 g,

7,6 mmol, rendimiento 76 %) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,60 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,90 (2H, ddd, $J=3,0, 10,6, 13,7$ Hz), 3,35 (1H, tt, $J=4,0, 10,4$ Hz), 3,99 (2H, br d, $J=12,8$ Hz), 7,02 (1H, dd, $J=1,1, 7,1$ Hz), 7,15 (1H, dd, $J=7,1, 8,9$ Hz), 7,64 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 7,70 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 7,96 (1H, s)

[0062]

Ejemplo de referencia 59-2

2-clorhidrato de 4-(5-imidazo[1,2-a]piridiltio)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 59-1. Rendimiento 94 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,96 (2H, dtd, $J=3,8, 10,9, 14,5$ Hz), 2,31 (2H, m), 3,14 (2H, m), 3,46 (2H, td, $J=4,0, 13,5$ Hz), 3,86 (1H, tt, $J=4,0, 10,7$ Hz), 7,80 (1H, m), 7,9-8,05 (2H, m), 8,17 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 8,51 (1H, d, $J=2,4$ Hz)

Ejemplo de referencia 60-1

4-(2-benzoimidazoliltio)-1-tert-butoxicarbonilpiperidina

87A

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-benzoimidazoltiol. Rendimiento 50 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,40 (9H, s), 1,55 (2H, m), 2,07 (2H, m), 3,03 (2H, m), 3,83 (2H, m), 3,96 (1H, tt, J=3,9, 10,3 Hz), 7,12 (2H, m), 7,44 (2H, m)

Ejemplo de referencia 60-2

2-clorhidrato de 4-(2-benzoimidazoliltio)piperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-2, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 60-1. Rendimiento 89 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2,02 (2H, dtd, J=3,9, 11,0, 14,8 Hz), 2,42 (2H, m), 3,24 (2H, m), 3,50 (2H, td, J=4,0, 13,5 Hz), 4,17 (1H, tt, J=4,0, 10,8 Hz), 7,5-7,65 (2H, m), 7,7-7,85 (2H, m)

Ejemplo de referencia 61-1

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorofeniltio)piperidina

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 58-1 (4,19 g, 15,0 mmol), 4-fluorobencentiol (2,08 ml, 19,5 mmol), carbonato de potasio (2,70 g, 19,5 mmol) y DMF (150 ml) se agitó a 70° C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al

concentrado se agregó acetato de etilo (80 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (20 ml), una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N (10 ml x 3), una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 100 g, hexano/acetato de etilo=19/1 a 9/1), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (4,04 g, 13,0 mmol, rendimiento 86 %) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,49 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,88 (2H, ddd, $J=3,0, 10,6, 13,6$ Hz), 3,09 (1H, tt, $J=4,0, 10,3$ Hz), 3,97 (2H, m), 7,01 (2H, m), 7,43 (2H, m)

[0063]

Ejemplo de referencia 61-2

Clorhidrato de 4-(4-fluorofeniltio)piperidina

El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 61-1 (1,87 g, 6,0 mmol) se disolvió en metanol (10 ml). A la solución se agregó cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó acetato de etilo. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con acetato de etilo, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que

figura en el título (1,35 g, 5,5 mmol, rendimiento 91 %) como cristales blancos.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,73 (2H, dtd, $J=4,0, 10,6, 14,5$ Hz), 2,16 (2H, m), 3,05 (2H, m), 3,25-3,5 (3H, m), 7,11 (2H, m), 7,53 (2H, m)

Ejemplo de referencia 62-1

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorofenilsulfinil)piperidina

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 61-1 (1,87 g, 6,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se agregó por goteo una solución de ácido m-cloroperbenzoico (70 %, 1,48 g, 6,0 mmol) en diclorometano (30 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Las sustancias insolubles se filtraron, y el filtrado se lavó con una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (30 ml x 3), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 100 g, hexano/acetato de etilo=1/1 a 1/2), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,39 g, 4,2 mmol, rendimiento 71 %) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,4-1,85 (4H, m), 1,44 (9H, s), 2,55-2,8 (3H, m), 4,20 (2H, m), 7,24 (2H, m), 7,60 (2H, m)

Ejemplo de referencia 62-2

Trifluoroacetato de 4-(4-fluorofenilsulfinil)piperidina

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 62-1 (1,08 g, 3,3 mmol) en diclorometano (21 ml) se agregó ácido trifluoroacético (7 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó éter diisopropílico. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con éter diisopropílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,11 g, 3,3 mmol, rendimiento 99 %) como cristales blancos.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,65-2,05 (3H, m), 2,19 (1H, m), 2,9-3,2 (3H, m), 3,50 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,73 (2H, m)

Ejemplo de referencia 63-1

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorofenilsulfonil)piperidina

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 61-1 (1,87 g, 6,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se agregó ácido m-cloroperbenzoico (70 %, 3,25 g, 13 mmol) bajo enfriamiento con hielo y con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Las sustancias insolubles se filtraron, y el filtrado se lavó sucesivamente con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % (10 ml x 2), una solución

de carbonato de hidrógeno sódico (10 ml x 3), se secó sobre magnesio y se concentró a presión reducida. Al concentrado se agregó éter dietílico, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los precipitados se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,85 g, 5,4 mmol, rendimiento 90 %) como cristales blancos.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,59 (2H, m), 1,98 (2H, br d, $J=11,8$ Hz), 2,66 (2H, br t, $J=12,6$ Hz), 3,03 (1H, tt, $J=3,8, 12,0$ Hz), 4,23 (2H, br d, $J=13,2$ Hz), 7,26 (2H, m), 7,89 (2H, m)

[0064]

Ejemplo de referencia 63-2

Clorhidrato de 4-(4-fluorofenilsulfonil)piperidina

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorofenilsulfonil)piperidina (1,76 g, 5,1 mmol) se suspendió en metanol (10 ml). A la suspensión se agregó cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó acetato de etilo. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,39 g, 5,0 mmol, rendimiento 97 %) como cristales blancos.

Trifluoroacetato de 4-(4-fluorofenilsulfinil)piperidina

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 62-1 (1,08 g, 3,3 mmol) en diclorometano (21 ml) se agregó ácido trifluoroacético (7 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al concentrado se agregó éter diisopropílico. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con éter diisopropílico, y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,11 g, 3,3 mmol, rendimiento 99 %) como cristales blancos.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,65-2,05 (3H, m), 2,19 (1H, m), 2,9-3,2 (3H, m), 3,50 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,73 (2H, m)

Ejemplo de referencia 63-1

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorofenilsulfonil)piperidina

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 61-1 (1,87 g, 6,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se agregó ácido m-cloroperbenzoico (70 %, 3,25 g, 13 mmol) bajo enfriamiento con hielo y con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Las sustancias insolubles se filtraron, y el filtrado se lavó sucesivamente con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % (10 ml x 2), una solución

609